

München 1959

# **Zur Frage der Strahlenschutzstoffe**

**Joze Leskovar**

---



Aus der I. Frauenklinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Bickenbach

ZUR FRAGE DER STRAHLENSCHUTZSTOFFE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

VON

Jože Leskovar

aus Maribor

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Professor Dr. R i e s

Coreferent: Professor Dr. B i c k e n b a c h

Dekan: Professor Dr. S c h w i e g k

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 12. 1959

# I N H A L T

Seite

## Einleitung

|     |                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.  | Wirkung ionisierender Strahlungen auf Materie und das biologische Objekt          | 2  |
| 1.  | Über die ionisierenden Strahlen                                                   | 2  |
|     | a) Röntgen- und Gammastrahlen                                                     | 2  |
|     | b) $\beta$ -Strahlen                                                              | 2  |
|     | c) Alpha-Strahlen                                                                 | 3  |
|     | d) Protonen                                                                       | 3  |
|     | e) Neutronen                                                                      | 3  |
| 2.  | Direkte und indirekte Wirkung der Strahlen                                        | 3  |
|     | Methoden zur Unterscheidung der direkten und indirekten Wirkung                   | 4  |
| 3.  | Die Strahlenkrankheit                                                             | 5  |
| 4.  | Die Histaminhypothese                                                             | 6  |
| 5.  | Die Strahlenwirkung als Stress und die NNR                                        | 7  |
| 6.  | Pathohistologische Veränderungen nach einer Ganzkörperbestrahlung                 |    |
|     | a) mit absolut letaler Dose (ALD)                                                 | 8  |
|     | aa) Das Blutbild                                                                  | 8  |
|     | bb) Das Knochenmark                                                               | 9  |
|     | cc) Die Thymusdrüse und Lymphknoten                                               | 9  |
|     | dd) Die Milz                                                                      | 10 |
|     | b) mit subletaler Dose                                                            | 10 |
| 7.  | Cytologische Phänomene und cytochemische Alterationen nach der Bestrahlung        | 10 |
|     | a) Mitochondrien                                                                  | 10 |
|     | b) Nukleolen, DNS und RNS                                                         | 11 |
|     | c) ATP                                                                            | 12 |
|     | d) Schema der cytochemischen Alterationen                                         | 12 |
| 8.  | Veränderungen des Stoffwechsels nach der Bestrahlung                              | 13 |
| 9.  | Die Antikörperbildung                                                             | 13 |
| 10. | Anteil verschiedener Organe an dem Versagen des Organismus nach einer Bestrahlung | 14 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

|                                                                                        | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| a) Abdomen                                                                             | 14    |
| b) Lunge                                                                               | 14    |
| c) Das Kardiovaskulärsystem                                                            | 15    |
| d) Das zentrale und periphere Nervensystem                                             | 15    |
| 11. Die Sterblichkeitsquoten nach einer Ganzkörperbe-<br>strahlung                     | 17    |
| a) Zur Terminologie                                                                    | 17    |
| b) LD 50/ <sub>30</sub>                                                                | 17    |
| c) ALD                                                                                 | 17    |
| d) Einfluß des Alters auf die Überlebensrate                                           | 19    |
| e) Verschiedene Empfindlichkeit der Geschlechter<br>gegenüber den Strahlen             | 19    |
| II. Stoffe oder Mittel, welche die Wirkung der Strahlen ab-<br>schwächen oder aufheben | 21    |
| A. Chemische Schutzmittel                                                              | 21    |
| B. Wiederherstellung nach einer Bestrahlung                                            | 21    |
| Allgemeines                                                                            |       |
| a) Restauration durch Reversion                                                        | 22    |
| b) Restauration durch Wiederherstellung                                                | 23    |
| c) Restauration durch zugefügte Beschädigung                                           | 23    |
| AA. Biologische Mittel                                                                 | 23    |
| 1. Die Milz, Ihre Rolle in der Wiederherstellung                                       | 23    |
| a) Chirurgische Mobilisierung und Bleischutz<br>der Milz während der Bestrahlung       | 23    |
| b) Milztransplantation in die Bauchhöhle                                               | 25    |
| c) Abklemmung der Milzgefäße                                                           | 25    |
| d) Teilbestrahlung der Milz                                                            | 26    |
| e) Milzwirkung nur ein RES-Effekt?                                                     | 26    |
| f) Milzhomogenate                                                                      | 26    |
| g) Der Milzfaktor                                                                      | 27    |
| h) DNS-Hypothese                                                                       | 29    |
| i) Diskussion                                                                          | 30    |
| 2. Das Knochenmark                                                                     | 31    |
| a) Bleischutz                                                                          | 31    |
| b) Knochenmark-Zellsuspensionen                                                        | 32    |
| Versuch einer Dosisbestimmung                                                          | 32    |

|                                                                                                 | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| c) Das heterologe Material                                                                      | 33    |
| d) Die zelluläre Hypothese                                                                      | 34    |
| 3. Die Leber                                                                                    | 36    |
| a) Bleischutz und Bleischutz + Cystein- und<br>Cysteamingabe                                    | 36    |
| b) Leberzellensuspensionen                                                                      | 36    |
| c) Leberhydrolysate                                                                             | 36    |
| 4. Die Thymusdrüse                                                                              | 37    |
| 5. Blut, Plasma, Serum, Lymphe                                                                  | 38    |
| BB. Chemische Mittel                                                                            | 40    |
| 1. Tryptamin, Oxytryptamin, Benzidrin                                                           | 40    |
| 2. Pendiomid, Tetraäthylamoniumchlorid,<br>Buscopan, Penthonium und Megaphen                    | 40    |
| 3. Carnigen, Elpimed, Echinacin, Esberitox,<br>Antastil-Kalzium und Zentramin                   | 40    |
| 4. Vit. B <sub>12</sub> , Zymosan                                                               | 41    |
| 5. Mesakton                                                                                     | 42    |
| Kritik der Methode                                                                              | 43    |
| CC. Winterschlaf                                                                                | 45    |
| III. Abgeänderte Wirkung der Medikamente nach der Bestrahlung<br>und Beeinflussbarkeit der Gene | 47    |
| Zusammenfassung                                                                                 | 49    |
| Literatur                                                                                       | 51    |
| Lebenslauf                                                                                      |       |

## EINLEITUNG

Wie man der Entwicklung der durch die Strahlen bedingten Schäden entgegenwirken könnte, gehört wegen der immer zunehmenden Verbreitung der radioaktiven Substanzen und damit in Zusammenhang stehender vergrößerter Gefahr einer unvermuteten Strahleneinwirkung auf weite Bevölkerungskreise zu den immer akuter werdenden Fragen. Zwar stellen Unglücksfälle bei der Arbeit in Atommeilern und Instituten, in denen Cyclotrone oder große Mengen radioaktiver Substanzen benützt werden, ein berechenbares Risiko dar, das in genau der gleichen Weise wie die Gefahren, die beim Gebrauch von Kohle und Öl unvermeidlich entstehen, in Kauf genommen werden muß. Solange die Atomenergie von kompetenten Männern kontrolliert wird, werden nur wenige einer Gefahr ausgesetzt werden. Anders steht es, wenn atomare Waffen in einem Krieg verwendet werden. Intensive Bemühungen, nicht nur der Ärzte, sondern auch der Chemiker, Physiker und Biologen, haben es erst in den letzten Jahren zu Wege gebracht, daß wir heute einige Stoffe kennen, die einen gewissen Strahlenschutz bieten können. Vor einigen Jahren noch, als die Atombomben auf Japan gefallen sind, stand die Medizin ziemlich unbeholfen da, und man mußte sich mit der Linderung der Symptome begnügen, da die strahlenbiologischen Vorgänge ungenügend oder nicht richtig gedeutet worden sind und man dadurch an eine kausaltherapeutische Maßnahme nicht mit Erfolg denken konnte. Seitdem sind viele strahlenbiologische Probleme geklärt worden, man hat alte Anschauungen verworfen, neue sind dazugekommen, und man schaffte sich dadurch viel günstigere Ausgangsbasen für die Suche nach den Stoffen, die einen Schutz leisten würden. Auch waren es nicht selten Ergebnisse der Versuche mit den Stoffen, für die man angenommen hat, daß sie eine Wiederherstellung der bestrahlten Organismen herbeiführen könnten, die sich dann rückbezüglich auf die strahlenbiologischen Überlegungen auswirkten.

Die bis jetzt zur Verfügung stehenden Stoffe, die beim Menschen anwendbar sind, wirken nur, wenn sie vor der Bestrahlung verabreicht werden. Solch ein Mittel kann unter bestimmten Umständen sehr nützlich sein, wenn z.B. durch Überdosierung bei der Therapie mit den radioaktiven Isotopen oder bei sonstiger Unmöglichkeit der Ausschaltung der weiteren Einwirkung der Strahlen auf den Organismus sozusagen ein Zustand vor der Bestrahlung vorliegt. Die letzte Forderung bleibt aber immer noch das Mittel, das, noch nach der Bestrahlung appliziert, seine wiederaufbauende Wirkung entfalten kann. Auf die Experimente, die diese Forschung betreffen, und auf die sich aus ihnen ergebenden Konsequenzen soll hier vor allem näher eingegangen werden.

# I. WIRKUNG IONISIERENDER STRAHLUNGEN AUF DIE MATERIE UND DAS BIOLOGISCHE OBJEKT

## 1. Über die ionisierenden Strahlen

### a) Röntgen- und Gammastrahlen.

Die Röntgen- und die Gammastrahlen haben denselben Charakter wie das UV-Licht oder das sichtbare Licht, da sie aber kurzwelliger sind, ist ihre Quantenenergie um  $10^4$ -mal größer als die der UV-Strahlen. Die Absorption des infraroten, sichtbaren und UV-Lichtes hängt von der molekularen Struktur ab, die Absorption der Röntgen- und Gammastrahlen ist dagegen unabhängig davon, wie die Atome in der sie absorbierenden Materie gebunden sind. Sie wirken deswegen viel weniger selektiv als die ersteren. Wird, z.B. eine Lösung, die aus gleichen Teilen Nukleinsäure und Serumprotein besteht, mit UV-Licht bestrahlt, so werden 90 % der Energie von der Nukleinsäure und weniger als 10 % von den Proteinen aufgenommen. Demgegenüber sind die Energiebeträge, die bei der Bestrahlung mit Gamma- und Röntgenstrahlen aufgenommen werden, gleich groß. Heute werden keine Unterschiede mehr zwischen den von Generatoren erzeugten Röntgenstrahlen und den Gammastrahlen einiger radioaktiver Elemente gemacht. Solange nämlich 400 kV-Therapieröhren die stärksten waren, konnte man nur Strahlen erzeugen, deren Spektrum bei einer Wellenlänge von  $0,03-0,04 \text{ \AA}$  liegt, während die Gammastrahlen des Radiums eine Wellenlänge von  $0,01 \text{ \AA}$  haben. Erst durch die Entwicklung neuer Maschinen (z.B. van de Graaff-Generatoren, Synchrotrone) ist es heute möglich geworden, Röntgenstrahlen von vielen Millionen Volt zu erzeugen, deren Spektrum nicht nur im Bereich der Gammastrahlen liegt, sondern sich noch weit darüber erstreckt.

Bei der Absorption eines Röntgen- oder Gammaquants verliert das Atom ein Elektron: Ionisation. Mit Ausnahme der extrem weichen Strahlung ist die aufgenommene Quantenenergie ganz erheblich größer als diejenige, die zur Erzeugung einer Ionisation erforderlich ist, d.h. die nötig ist, um ein Atom aus dem Atomverband zu lösen. Dieser Überschuß wird dem abgelösten Elektron als kinetische Energie mitgegeben. Sie ist genügend groß, um die Atome, die das Elektron durchquert zu ionisieren.

### b. $\beta$ -Strahlen.

Bei den Röntgenstrahlenqualitäten, mit denen strahlenbiologische Versuche durch-

geführt werden, werden fast alle Ionisationen von den Elektronen ausgelöst, während der primäre Absorptionsakt im allgemeinen vernachlässigt werden kann. Daraus ist zu schließen, daß ähnliche Ergebnisse bei direktem Beschuß mit Elektronen vergleichbarer Energie erzielt werden können. Die Eindringtiefe solcher Elektronenbündel bzw.  $\beta$ -Strahlen hängt von ihrer Energie ab, aber selbst bei 2 MeV-Elektronen beträgt sie im Wasser oder biologischen Gewebe nur 5-7 mm.

#### c) Alpha-Strahlen.

Alpha-Strahlen sind Heliumkerne, d.h. doppelt positiv geladene Teilchen von Atomgewicht 4. Sie werden von einigen radioaktiven Substanzen, besonders Radium und Polonium, abgegeben. Wegen ihrer hohen Ladung und ihrer geringen Geschwindigkeit werden diese Teilchen leicht durch Materie abgebremst. Die Reichweite eines Alpha-Teilchens von RaC' beträgt im Wasser oder im Gewebe nur  $7\frac{1}{2}$  cm, löst aber auf dieser kurzen Strecke sehr viele Ionisationen aus.

#### d) Protonen.

Protonen sind Wasserstoffkerne mit der Masse 1 und Ladung 1. Sie können künstlich mit einem Synchrotron oder mit einem van de Graaff'schen Generator hergestellt werden. Ihre Eigenschaften, wie Ionisationsdichte und Durchdringungskraft, liegen zwischen denen der Alpha-Teilchen und der Elektronen. Generell gesagt, kann jedes Atom, dem ein oder mehrere Elektronen entzogen worden sind, zur ionisierenden Partikel werden, wenn es beschleunigt wird. Häufig werden Deuteronen (Masse 2, Ladung 1) benutzt. Kohlenstoffatome, die 6 Elektronen verloren haben,  $C^{6+}$ , sind wohl die am dichtesten ionisierenden Teilchen, die in der Strahlenbiologie Verwendung finden.

#### e) Neutronen.

Neutronen ionisieren nicht direkt, sondern schlagen aus dem Kern des Atoms, das sie durchqueren, Protonen heraus. Die biologische Wirkung der Neutronen muß der der Protonen also nahe kommen. Langsame Neutronen schlagen keine Protonen heraus, sondern werden von den Kernen eingefangen und erzeugen so einen neuen radioaktiven Kern, der  $\beta$ - oder Gammastrahlen emittiert.

### 2. Direkte und indirekte Wirkung der Strahlen

Zu der chemischen Änderung gewisser Zellbestandteile, die als Ausgangspunkt jeder biologischen Wirkung der Strahlen angesehen werden muß, kommt es entweder auf direktem oder indirektem Wege. Bei der direkten Strahlenwirkung wird

das Molekül selbst von einem Elektron durchquert und dadurch ionisiert, bei der indirekten Wirkung absorbiert aber das Molekül die Energie nicht selbst, sondern erhält diese indirekt durch Übertragung von einem anderen Molekül. Durch Ionisation von Wasser-, Fett-, Lipoid- und Kohlehydratmolekülen entstehen freie, hochaktive, diffusible H- und OH-Radikale, die den materiellen Energietransport übernehmen. Diese Radikale unterscheiden sich von den bei der Dissoziation von Salzen entstehenden stabilen Ionen, indem sie stets eine ungerade Zahl von Elektronen besitzen. Die Anwesenheit eines unpaarigen Elektrons verleiht den freien Radikalen eine sehr hohe Reaktionsfähigkeit, und sie besitzen dadurch nur eine sehr kurze Lebensdauer (bis zu höchstens  $10^{-5}$  Sek.). H-Radikale, z.B. reduzieren den im Zellwasser gelösten Sauerstoff zu  $\text{HO}_2$ , das drei Oxydationsäquivalente hat und mit seiner oxydierenden Wirkung an den Sulfhydrylgruppen, dem wichtigsten Redoxsystem der Enzyme, angreift. Vorhandensein von gelösten  $\text{O}_2$  im Gewebwasser bewirkt einen zwei- bis dreifachen strahlenchemischen Effekt (69). Für die freien Radikale hat Fricke die Reichweite, die sich zu der Ionendichte des Mediums umgekehrt proportional verhält, ausgerechnet. Sie beträgt  $10^{-6}$  -  $10^{-3}$  cm, was an Hand der Versuche mit dem Tumorcites der Maus bestätigt werden konnte. Es ist gelungen, durch Zugabe von Cystein zum Plasma des Tumorcites bei sofort nachfolgender, hochdosierter Bestrahlung einen Schutz zu erzielen. Hier mußten schädigende Einflüsse abgefangen werden, die von außen an die Zelle treten und leicht an den Kern reichen, da er bei den Ascites-Tumorzellen exzentrisch liegt und nur 5 - 7  $\mu$  von der Membran entfernt ist.

#### Methoden zur Unterscheidung der direkten und indirekten Wirkung

Wenn ein biologisch aktives Material, wie z.B. ein Enzym oder ein Virus, in reiner Form in getrocknetem Zustand bestrahlt wird, ist die Wirkung direkt, solange das Material nicht verunreinigt ist. Eine Verunreinigung birgt nämlich in sich die Möglichkeit, daß sich in dem zusätzlichen Material freie Radikale bilden, die dann ihrerseits auf das aktive Material einwirken können.

Wird ein biologisches Material in vivo oder in wässriger Lösung bestrahlt, kann die Wirkung direkt oder indirekt sein. Darüber, welche der beiden Wirkungen die Oberhand hat, können folgende Methoden Aufschluß geben:

1. Bei der indirekten Wirkung wird die umgesetzte Menge der strahlenempfindlichen Substanz von der Konzentration unabhängig sein, da die Anzahl der freien Radikale bei gleicher Strahlenbelastung konstant ist. Solange die Anzahl der strahlenempfindlichen Teilchen durch die Verdünnung nicht geringer

wird als die Zahl der verfügbaren freien Radikale, wird sich das Ausmaß der ausgelösten Reaktionen proportional zu der Zahl der freien Radikale verhalten. Der prozentuale Umsatz steigt also mit der Verdünnung (Fricke). Tritt die Wirkung aber auf direktem Wege ein, wird die Anzahl der inaktivierten Moleküle von der Zahl der im bestrahlten Volumen insgesamt vorhandenen Moleküle abhängen und folglich der Zahl dieser Moleküle proportional sein.

2. Chemischer Schutz. Wenn im Medium ein Stoff ist, der mit den Radikalen zu reagieren imstande ist, wird die Zahl der inaktivierten Moleküle durch die Konkurrenz dieser Stoffe herabgesetzt. Wird also durch die Beigabe solcher Stoffe (Cystein, Cysteamin, Glutathion, BAL, Thioharnstoff) eine Herabsetzung der Strahlenwirkung erzielt, war die Strahlung indirekt.
3. In gefrorenen Lösungen können sich freie Radikale nicht bewegen und sind wegen ihrer kurzen Lebensdauer beim Auftauen auch nicht mehr vorhanden, so daß eine Schädigung des gefrorenen, bestrahlten Materials auf eine direkte Wirkung zurückzuführen ist.

Bis vor zehn Jahren galt die indirekte Wirkung als unbedeutender Faktor und die klassische Treffertheorie besagte, daß nur die direkte Wirkung bedeutungsvoll sei. Mit der Entdeckung der Vieldeutigkeit der Sauerstoffwirkung und der Möglichkeit eines chemischen Strahlenschutzes schlug die Deutung der Strahlenwirkung ins Gegenteil um - zur indirekten Wirkung. Gleichzeitig ist nachgewiesen worden, daß eine Reihe der Vorstellungen der klassischen Treffertheorie nicht stimmen, und dies trug zur Vernachlässigung der direkten Wirkung bei. Heute beginnt man, ihr wieder größere Aufmerksamkeit zu widmen. Entgültige Entscheidungen darüber, wie sich die Wirkungen beider gegeneinander verhalten, ist jedoch noch nicht gefallen.

### 3. Die Strahlenkrankheit

Für die Röntgenstrahlen hat man sehr früh festgestellt, daß bestimmte Wirkungen den gesamten Körper betreffen. Den Symptomenkomplex, den diese Allgemeinwirkungen hervorrufen, haben Gauß und Limbke "Strahlenkater" bezeichnet, da seine Erscheinungen große Ähnlichkeit mit dem Kater aufweisen, wie er nach einer Alkoholvergiftung auftritt. Generelle Symptome sind Kopfweh, Schwindel, Schwäche und Fieber. Das beschädigte gastrointestinale System verursacht Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Tenesmen, das kardiovaskuläre System Tachy-

kardie, Arrhythmie und Sinken des Blutdruckes, das hämatologische System Leukopenie, Thrombopenie, beschleunigte Blutsenkung und außerdem reagiert die Psyche mit Erregbarkeit, Schlaflosigkeit und Angst. Die Bedeutung des Psychischen auch auf diesem Gebiet hat sich wieder einmal bei den Versuchen mit Dramamin erwiesen. Das ist ein Medikament, das man gegen die Seekrankheit verwendet und mit dem man auch beim Strahlenkater große Erfolge zu erzielen glaubte, bis es sich herausgestellt hat, daß gleich aussehende Pillen, mit indifferenter Masse gefüllt, den selben Effekt hatten (75).

#### 4. Die Histaminhypothese

Die allgemeinen Strahlenwirkungen sind auf eine Zirkulation toxischer Zerfallsprodukte im Körper zurückgeführt worden. Man nannte diese Stoffe Nekrohormone, die man später als H-Substanzen identifizieren konnte, da 1. die Diffusionsrate für ein Auftreten der H-Substanzen, die über das Bestrahlungsfeld hinauswirken, spricht und 2. die allgemeine Wirkung bei Röntgenbestrahlung auf einen protrahierten Histaminschock hinweist. Lewis war der erste, der auf den Parallelismus der Histamin- und der Strahlenwirkung aufmerksam machte. Später hat die Trias: Blutdrucksenkung, gesteigerte Magensekretion und Hauterytheme, die den Histaminschock charakterisiert und auch zu den markantesten Symptomen des Strahlensyndroms gehört, aber ebenso bei der Bestrahlung mit UV-Strahlen auftritt, wo eine direkte Wirkung auf die inneren Organe, die bei dem Zustandekommen des Strahlenkaters zur Debatte stand, wegfällt, da diese Strahlen schon knapp unter der Haut absorbiert werden, Ellinger zur Aufstellung der Histaminhypothese der Strahlenwirkung veranlaßt. Er fand in vivo eine Freisetzung von Histamin aus Eiweißkomplexen, durch deren Zerfall und in vitro eine radiochemische Histaminneubildung bei Röntgen- und UV-Bestrahlung (98). Histamin entsteht aus Histidin, der als Baustein vieler Eiweißkörper, u.a. in der Haut, vorkommt (80). Mit Histamin kann man fast alle Symptome des Strahlenkaters erzeugen. Die Tiere, die gegen Histamin empfindlich sind, sind auch strahlenempfindlicher. Bacq und Hervé haben bei der Untersuchung der aliphatischen und aromatischen Amine auf ihre Schutzwirkung gegen die Strahlen eine solche für Histamin festgestellt (4). Sie fanden bei Gaben von 5 - 10 mg pro 20 g Maus und einer Bestrahlungsdosis von 700 r eine Überlebensquote von 90 - 100 %. Von den Kontrollen überlebte keine die Beobachtungszeit von 26 Tagen. Nach den Beobachtungen von Ellinger war man über diesen Befund sehr überrascht, und man versuchte, ihn durch eine erfolgreiche Desensibilisierung des Tieres durch Bildung von Antihistaminika zu erklären. Karady hat durch wiederholte vorherige Gabe von Histamin die absolut letale Dosis für Histamin heraufsetzen können und Forfota und Karady erzielten einen verringerten Röntgenschock nach vorheriger

Histaminbehandlung (2). Von Kepp allerdings konnten diese Versuche nicht mit Erfolg nachgemacht werden (3). Weiter konnte man durch Cysteingaben die Dosis letalis (DL) für Histamin von 4 mg auf 10 mg erhöhen. Dabei mußte Cystein 10 Minuten vor der Histamininjektion gegeben werden, 24 Stunden vor der Histamininjektion gegeben, blieb der Schutzeffekt aus. Man kann auch hier eine Parallele zu dem Strahlensyndrom ziehen. Cystein kann auch da seine Wirkung nur entfalten, wenn man es 15 Minuten vor der Bestrahlung verabreicht. Bei 600 r Ganzkörperbestrahlung überlebt dann 60 % der Mäuse den Insult, wogegen die Kontrollen ausnahmslos zugrunde gehen. Obwohl von den angeführten Versuchen nicht alle reproduzierbar waren und außerdem auch die Versuche den Bluthistamingehalt nach der Bestrahlung zu bestimmen, zu widersprechenden Resultaten führten, ist die Histaminhypothese heute noch die überzeugendste (3).

## 5. Die Strahlenwirkung als Stress und die Nebennierenrinde

Man kann einen Bogen von dem Bestrahlungssyndrom und Histaminwirkung auch über die NNR-Insuffizienz ziehen. Es besteht nämlich allgemein eine Ähnlichkeit der Histaminwirkung mit der NNR-Insuffizienz und dem Bestrahlungssyndrom. Nach der Bestrahlung fallen die Gewichtskurven bis zum zweiten Tag stets ab und bleiben da bis zum Tode, oder aber steigen nach dem zweiten Tag bis zum vierzehnten Tag wieder an, um dann auf der Norm zu bleiben. Diese Kurven geben alle Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms nach Selye wieder: Alarmstadium auf der einen und Erschöpfung oder Stadium der Resistenz auf der anderen Seite. Durch wiederholte Bestrahlung mit subletalen Dosen ist eindeutig eine Strahlenresistenz zu erzielen, das Tier wird also, ebenso wie es nach Einwirkungen von Kälte in dem Stadium der Resistenz gegen höhere Kältegrade widerstandsfähiger ist, hier gegen höhere Strahlenmengen resistent. Adrenalektomierte Ratten scheinen gegenüber Röntgenstrahlen empfindlicher zu sein (188), was auch bei Mäusen festgestellt worden ist (189). Das Angeführte, wie auch die erfolgreiche Behandlung der bestrahlten Tiere mit DOCA weist auf eine NNR-Hyperaktivität- bzw. NNR-Insuffizienzgenese der Bestrahlungsfolge hin. Diese Auffassung ist allerdings nicht völlig stichhaltig; denn es ist gezeigt worden (191), daß durch Schutz der Nebenniere durch einen Bleischirm die Mortalität der Ratten nach Dosen von 700 - 800 r in Form von Ganzkörperbestrahlung, zwar verringert werden kann, jedoch in weit geringerem Ausmaß als bei Anwendung von chemischen Schutzstoffen, obwohl man annehmen muß, daß die bleigeschützte Nebenniere im Stande ist, auf einen Stress-bedingten Überschuß von ACTH, das vom hypophysären Vorderlappen ausgeschieden wird, mit erhöhter

Ausschwemmung der Corticoide zu reagieren. Auch bei Betrachtung der quantitativen Seite der Experimente mit den NNR-Hormonen als Schutzmittel fällt darüber hinaus auf, daß der Strahlentod kein ausgesprochener NNR-Tod ist, d.h. nicht nur im Zusammenhang mit der NNR zu suchen ist (92). Der mäßig ausgeprägte Schutzeffekt der NNR-Hormone spricht dafür, daß hier nur eine Teilkomponente der allgemeinen Strahlenschädigung ausgeschaltet wurde.

Zu der Frage der Strahlenwirkung als Stress sei noch gesagt, daß der gesteigerte Eiweißstoffwechsel, der zu den charakteristischsten Zeichen des Alarmstadiums gehört, auch bei einem hypophysektomierten Tier eintreten kann und von der Hypophysen-Reaktion unabhängig ist (192). Man darf nicht aus der Tatsache, daß Cortison bei den Säugetieren Gewebsveränderungen und einige bei der Bestrahlung beobachtete Symptome hervorzurufen vermag, die bei der Bestrahlung vorkommenden Veränderungen als eine neurohypophysäradrenale Reaktion deuten. An Hand der isolierten Lymphknoten, die mit Cortison in kleiner Konzentration versetzt worden sind, hat man gezeigt, daß die absterbenden Lymphozyten von den absterbenden Lymphozyten aus den nur bestrahlten Lymphknoten nicht zu unterscheiden sind. Weiter kommt es auch bei adrenalaktomierten Tieren zu einer Herabsetzung der Antikörperbildung, die man auch mit Cortison allein erzielen kann. Es handelt sich also bei der Strahlenkrankheit zumindest um eine besondere Form des Stresses. Als Ellinger auf die Rolle der NNR-Insuffizienz bei der Strahlenwirkung hingewiesen hat, sind besonders Stoffwechselphänomene betont worden, die man durch Rindeninsuffizienz erklären könnte und deren Interpretation durch spezifische Wirkung der Strahlen allein schwierig ist. Wahrscheinlich werden die den Säugetieren eigenen speziellen nervösen und hormonalen Regulationsmechanismen aber bei der Bestrahlung nur in Mitleidenschaft gezogen von den Reaktionen der Zelle auf die Strahleneinwirkung.

## 6. Pathohistologische Veränderungen nach einer Ganzkörperbestrahlung

### a) mit absolut letaler Dose (ALD)

Das Symptomenbild der schweren Strahlenschädigung ist wie gesagt durch die Beeinträchtigung vieler Organe und Systeme bedingt, vorwiegend betroffen sind aber Gewebe mit schnellem Zellumsatz (42), also Darmepithelien, blutbildende Gewebe, Milz und Lymphknoten.

aa) Das Blutbild. Bei weißen ( $CF_1$ ) Mäusen fallen nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit einer Dosis von 1025 r (die Dosis liegt mehrere 100 r über  $DL_{100}$ )

Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenwerte bis zum 6. Tag langsam, dann aber steil herab. Der Mittelwert der Retikulozyten beträgt schon am 6. Tag 0,1 % der Erythrozytenwerte und bleibt so tief über den 9. Tag hinaus. Die Zahl der Thrombozyten fällt innerhalb von 6 Tagen auf 10 % des Normalwertes von 1 Million. Die Thrombopenie soll mit einer Hypothromboplastinämie einhergehen, die Retraktion des Blutpfropfes bleibt aus (100, 101). Ein Retraktionsinhibitor kommt im Plasma bestrahlter Tiere vor, er wird neutralisiert durch einen "Tissue Clot Retraction Accelerator" (TCRA), den Sawitsky in normalem Gewebe von Säugetieren, am höchsten konzentriert in der Milz nachweisen konnte (102). Der Mittelwert der Leukozyten (Kontrollen 10.000 - 13.000) wird bis 285 pro cmm am 6. Tag reduziert und bleibt unter 700 bei den wenigen Tieren, die den 9. Tag überleben. Auch die Lymphozytenzahl fällt bis zum 6. Tag und steigt nicht wieder an.

bb) Das Knochenmark. Im Knochenmark konnte man schon am 4. Tag kein blutbildendes Gewebe mehr finden. In den folgenden 10 Tagen beherrschten das Bild neben mäßig hervortretenden Plasmazellen erweiterte Blutsinuse, basophiles gelatinöses Material und starke Bindegewebswucherung. Ab 11. Tag setzt die Regeneration ein. Man findet in der Diaphyse erst vereinzelte Blutbildungsherde mit lebhafter Zellteilung jedoch, so daß das Knochenmark schon am 13. Tag bis zu 25 % von blutbildenden Zellen aufgefüllt ist. In der Epiphyse verbleibt das Bindegewebe, das aus dem Knochenmark entstanden ist, über den 13. Tag, also bis zum Tode unverändert. In den Blutbildungsherden finden sich vor allem Zellen aus der erythropoetischen Reihe, aus der myeloischen dagegen nur vereinzelte reife oder unreife Granulozyten und weiter spärliche Megakaryozyten. Zu bemerken wäre noch, daß sich das eben (nach 39) geschilderte Knochenmarksbild der getöteten von dem Bild der zur gleichen Zeit gestorbenen Mäuse nicht unterscheidet.

cc) Die Thymusdrüse und Lymphknoten. Die Thymusdrüse nimmt innerhalb von 24 Stunden an Größe stark ab. Man findet in ihr unphagozytierte Zelltrümmer, vereinzelt in der Medulla und Cortex verteilt und ab 6. Tag einige Lymphozyten. Ähnlich verhalten sich die Lymphknoten. Schrumpfung ist hier nicht so ausgeprägt, ebenso wie bei der Thymusdrüse tritt aber eine Zunahme der Größe bis zum Tode nicht ein. Es kommt nicht einmal zum Versuch einer Regeneration. Man findet Zelltrümmer, vereinzelt Lymphozyten mit pyknotischem Kern, aber keine normalen; germinale Zentren weisen nur noch zusammengeballte Retikulumzellherde, die bald mehr Klumpen von Epithelzellen ähnlich werden, auf.

dd) Die Milz. Die Milz wird innerhalb von 24 Stunden um Faktor 2 kleiner, die Lymphozyten, Myelozyten und Erythroblasten sterben noch weiter ab. Eine Zeit erhalten sich vereinzelte Inseln von Erythroblasten in der roten Pulpa und einige Lymphozyten um die Arterien in den Malpighischen Körperchen, um langsam ganz zu verschwinden. Die rote Pulpa besteht dann aus Retikulumstroma und Bindegewebe, die weiße aus einer Anhäufung von Retikulumzellen um die Arteriole. Zu einer Regeneration kommt es nicht, bis auf in zwei Fällen festgestellte ektopisch liegende Erythroblastenherde.

b) mit subletaler Dose

Bei subletaler Strahlendosis sind die obenerwähnten Vorgänge abgewandelt. Jacobson (40) stellte bei der Maus, der er 2,0 mikrocurie pro Gramm Radiostrontium injizierte, eine ektopische Blutbildung in der Milz fest, die genügte, um einer Anämie vorzubeugen. Nach einer einmaligen Bestrahlung mit 75 r erfolgt eine Senkung der Zahl der Erythrozyten nach 14 Tagen, Senkung der Hämoglobin- und der Hämatokritwerte jedoch schon nach den ersten Tagen (21). Die Erklärung hierfür gibt der Befund von Flemming (23), daß hohe Dosen der Röntgenbestrahlung zur Hämolyse führen und daß dieser eine Durchlässigkeit der Membran und Schwellung der Erythrozyten vorangehen. Retikulozyten sinken am Anfang auch, erholen sich aber bald und kreuzen am 20. Tag am Diagramm schon die Linie der Kontrollen, Die weißen sind schon am 1. Tag sehr niedrig, erholen sich aber auch bis zum 20. Tag. Das zuerst abgefallene Milzgewicht steigt ab etwa vom 16. Tag steil an (99).

## 7. Cytologische Phänomene und cytochemische Alterationen nach der Bestrahlung

### a) Mitochondrien.

Durch Färbung mit Janusgrün lassen sich die Mitochondrien darstellen. Sie bestehen aus Ribonukleoprotein und einer Membran aus Fettsubstanzen und Desoxyribonukleoprotein (31, 32, 33). Verteilung der Mitochondrien im Protoplasma und ihre Bewegungen scheinen nicht allein passiv bedingt zu sein als Folge zytoplasmatischer Strömungen, sondern man vermutet aktive und gerichtete Bewegungsfunktionen (37). Außerdem konnte ein Stoffaustausch zwischen Mitochondrien und Kern wahrscheinlich gemacht werden (35). Bierling fand charakteristische Bewegungen mit Wanderung des Mitochondriums zum Kern und umgekehrt eine Beziehung der Mitochondrien zur Golgi Region. Nach der Bestrahlung nimmt der Mitochondriengehalt der Milzzelle signifikant ab, die tiefsten Werte

werden zwischen dem 5. und 7. Tag nach der Bestrahlung erreicht (103).

b) Nukleolen, DNS und RNS.

Scherer, Ringleb und Ventzke fanden an mit verschiedenen Dosen bestrahlten Mäusen eine Zunahme der Nukleolenzahl der Milzzellen, die erst vom 24. Tag (nach der Bestrahlung) an wieder einer rückläufigen Tendenz Platz macht (104). Peter (18) zeigte an Reinkulturen von Hühnerfibroblasten, daß die Mitosenhäufigkeit auf der einen Seite mit den steigenden Strahlendosen abnimmt, auf der anderen Seite aber die Zahl der nukleolären Vakuolen zunimmt. Das weist auf eine Störung des Nukleinsäurestoffwechsels hin. Es sei erwähnt, daß die Desoxyribosenukleinsäure (DNS) einen Hauptbestand der Kernsubstanz darstellt (48 % des Gewichtes des trockenen, fettfreien Nukleolus des Lachsspermiums). Unter normalen Verhältnissen ist der DNS-Gehalt pro Zellkern bei ruhenden Zellen als konstant anzusehen (106). Den morphologischen Veränderungen bei der Zellteilung scheint denn auch eine Verdoppelung des DNS-Gehaltes des Zellkernes vorauszugehen. Im Zellplasma, offenbar in den Nukleoli lokalisiert ist Ribosenukleinsäure (RNS) gelagert, die das Reservoir für die DNS-Synthese darzustellen scheint. Für einzelne Fälle (Seeigellei) ist bewiesen, daß bei Zellteilung die Gesamtmenge an Nukleinsäuren gleichbleibt, die DNS würde sich also auf Kosten der RNS des Zytoplasmas vermehren (104). Bei der Bestrahlung wird nun die Synthese von RNS zu DNS gestört. Von Langendorff wird sogar die herabgesetzte Häufigkeit der Mitosen nach der Bestrahlung auf diese Störung zurückgeführt (18). Da aber die Enzymsysteme der DNS-Synthese weit empfindlicher sind als diese, die die Vorstufen aufbauen (Die DNS-Synthese wird oft schon durch ganz geringe Dosen gehemmt), kommt es zu der Anhäufung der RNS im Plasma, die Zahl der Nukleolen und der Vakuolen in ihnen nimmt zu. Der nach der Bestrahlung herabgesetzte Gehalt an DNS, der vor allem in Organen mit schneller DNS-Erneuerung ins Auge fällt (Milz), steigt später wieder an. Dieser Wiederanstieg kann als Kriterium für die Erholung angesehen werden (106). Douglas und Day haben außerdem einen Anstieg der Desoxyribonuklease-Aktivität, der von der Dosishöhe abhängt, feststellen können (107). Nachdem die Zahl der Mitochondrien durch die Bestrahlung stark herabgesetzt wird und die Desoxyribonuklease-Aktivität gesteigert wird, könnte man annehmen, daß neben der gestörten DNS-Synthese diese gesteigerte Desoxyribonuklease-Aktivität zur Verringerung der Mitochondrienzahl beiträgt. Mančić jedoch hat festgestellt (177), daß zwischen der Desoxyribonuklease-Aktivität und der Mitochondrienzahl keine Beziehungen bestehen. Sie gab den mit 850 r bestrahlten Ratten nach der Bestrahlung Magnesium-Sulfat. Obwohl die saure Desoxyribonuklease der mit  $MgSO_4$  behandelten Tiere keine strahlenbedingte Aktivierung zeigt (Sie ist gleich groß, wie die bei den unbehandelten Tieren.), nimmt die DNS-Menge nach der Bestrahlung ab.

In Mäuseaszytestumorzellen kommt es nach der Röntgenbestrahlung zu einer Anhäufung von ATP, ebenso in Mäuseleber, beim Menschen hat man dagegen ein Absinken der ATP-Werte im Blut nach der Bestrahlung beobachtet. Nach einer Bestrahlung der Ratten sahen Mandel und Rodesch in der Haut in den ersten Tagen ein kurzes Hin- und Herschwanken des ATP-Gehaltes, am 3. Tag ein starkes Absinken mit langsamer Erholung bis zum 10. Tag und von da ab quasi überschießende Neubildung, die sich allmählich wieder zurückbildete. Weiter läßt sich beobachten, daß die ATP-Aktivität in der Milz in den ersten ca. 15 Tagen nach der Bestrahlung erhöht, später vorübergehend erniedrigt ist, sie verhält sich umgekehrt wie das Milzgewicht und der ATP-Gesamtgehalt der Milz (109, 110). Untersuchungen des ATP-Systems ergeben eine vermehrte Freisetzung von Phosphor im Milzgewebe bestrahlter Tiere (111), die oxydative Phosphorylierung soll herabgesetzt sein. Für den Anstieg der Enzymaktivität, der nicht nur bei der ATP-ase, sondern auch bei der Nuklease und der Katalase der Leber nach der Bestrahlung beobachtet wurde, wird von Arvy als Ursache eine Veränderung der Enzymverteilung in den Geweben angenommen. Von ihm wurde vor allem auf die Anreicherung der alkalischen Phosphatasen in den Malpighi-Körperchen der Milz und auf die Veränderung der Enzymverteilung in Niere und Darmschleimhaut hingewiesen. Es ist aber auch möglich, daß der beobachtete Aktivitätsanstieg die Folge eines Ausfalls bestimmter Enzymsysteme und einer damit in Verbindung stehender Enthemmung von nicht geschädigten Enzymen ist (28).

Die zytochemischen Alterationen sind deutlich, lange bevor morphologische Änderungen erkennbar werden, und scheinen in den strahlenempfindlichsten Zellen am ausgesprochensten zu sein (113). Latarjet (9) hat die Prozesse, die zu optisch faßbaren Veränderungen führen, in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Absorption der strahlenden Energie, 2. Primäre radiochemische Reaktionen, 3. Chemische Reaktionskette, 4. Bemerkbare Schäden. 2. und 3. ist latente Periode. Evident ist, daß die Energie, die in einer Zelle während der Bestrahlung deponiert wird, nur jeweils eine Kettenreaktion bewirkt, die sich dann zu einem manifesten Schaden entwickelt. Bestrahlung mit infraroten Strahlen kann die strahleninduzierte Chromosomenaberration verdreifachen. Das weist darauf hin, daß die ionisierende Partikel an den Chromosomen viele Veränderungen setzen, die aber nicht sichtbar werden, weil sie nicht zu Bruch führen. Dabei können die latenten Schäden 96 Stunden einflußbar bleiben und innerhalb dieser Zeitspanne immer durch einen Wärmeshock sichtbar werden (10). Auch die amitotische Pause bei den Bakterien, die bestrahlt worden sind, spricht für eine sonst nicht faßbare Schädigung des Mikroorganismus. Dabei könnte es sich wohl um die schon besprochene Hemmung der die DNS aufbauenden Enzymsysteme handeln.

## 8. Veränderungen des Stoffwechsels nach der Bestrahlung

Kepp verlangt bei der Analyse der Strahlenwirkung eine strenge Trennung zwischen den Elementarprozessen (Treffer, freie Radikale) und solchen Prozessen, die eine frühere oder spätere Folge derselben sind (3). Hierher gehören neben den schon zum Teil besprochenen noch Veränderungen des Stoffwechsels: Absorption von Gewebswasser in das Blut, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, die in einer initialen Acidose bestehen und von einer Alkalose gefolgt werden (Veränderungen der  $\text{CO}_2$ -Bindungsfähigkeit des Blutes) (117). Es kommt sogar zu Schwankungen der PH-Werte (118). Man hat eine Verminderung des Blutnatriums, des Calciums, des Schwefels, des Chlors und eine relative Vermehrung des Calciums festgestellt.

**Proteinstoffwechsel:** Anstieg des Gesamtproteins des Blutserums sowie des Rest-N im Blut und Geweben und erhöhte Ausscheidung des Rest-N's im Urin werden nach der Bestrahlung verzeichnet. Von den Serumeiweißveränderungen fand Winkler (19) am augenfälligsten eine relative Zunahme der Alpha-Globuline und gleichzeitige Abnahme der Gamma-Globuline in den ersten Tagen nach der Bestrahlung und im Gegensatz zu Höhne eine dosisabhängige Verminderung der Albumine. Diese setzte ein am 10. Tag nach 200 r, am 5. Tag nach 600 r und am 1. Tag schon nach 700 r der Ganzkörperbestrahlung. Ebenso fand Winkler eine Vermehrung der  $\text{Alpha}_2$ -Globuline, die auch von der Dosis abhängig war.

**Purinstoffwechsel:** Vermehrte Ausscheidung von Purinen wurde nach der Bestrahlung festgestellt. - Gesteigerte Ausscheidung von Urobilinogen verrät Störung im Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe. - Es kommt zum Seruncholesterin-Abfall, der mit einer Fetteinlagerung in die Leber einhergeht. - Kohlehydrate: Erst Abfall, dann Anstieg des Blutzuckers und im Gasstoffwechsel zeigt sich ein Anstieg der Oxydation und des Resp. Quotienten.

## 9. Die Antikörperbildung

Es soll noch erwähnt werden, daß Röntgenbestrahlung die Antikörperbildung herabsetzt. Der Mechanismus dieser Störung ist unklar, Verteilung und Aufnahme des Antigens im Körper scheinen unverändert zu sein, dagegen ist wahrscheinlich die Reaktion der Zellen auf die Antigengabe gestört (114). Die Widerstandskraft gegen Infekte ist vermindert, und ein Teil der Mortalität nach Röntgenbestrahlung von Versuchstieren ist durch Infektion mit *Escherichia coli* bedingt,

einem oft bei Mäusen vorkommenden Mikroorganismus (115). Nach neueren Vorstellungen besteht ein Zusammenhang zwischen der vermehrten Infektionsanfälligkeit und einem 3 Tage nach der Bestrahlung deutlich werdenden Abfall des Properdintiters der bestrahlten Tiere (Das Properdin, ein Euglobulin, ist jener Faktor des Serums, der dessen spontane bakterizide Wirkung bedingt (116, 181)).

## 10. Anteil verschiedener Organe an dem Versagen des Organismus nach einer Bestrahlung

### a) Abdomen

Ganzkörperbestrahlung oder Bestrahlung des Abdomens geht mit einer Schädigung der Darmschleimhäute einher, die zu Anorexie, Gewichtsabfall und Diarrhöen führt und bei den Ratten für das Absterbemaximum am 3. - 4. Tag verantwortlich zu machen ist (25).

Die Schleimhäute des Verdauungstraktes sind hinsichtlich ihrer morphologischen Veränderungen von recht verschiedener Strahlensensibilität. Die frühesten und deutlichsten Veränderungen sind am Dünndarm zu beobachten, wo die Lieberkühnschen Krypten schon nach 50 - 100 r Zellkernpyknosen und tropfige Kernzerfälle zeigen. Die Schleimhäute des unteren Dünndarms, des Magens und des Colons sind weniger empfindlich, Speiseröhre und Rectum werden erst bei Dosen geschädigt, bei denen auch die Haut entsprechende Veränderungen zeigt. Die nach Ganzkörperbestrahlung beobachteten schweren ulzerösen Veränderungen müssen zum großen Teil auf sekundäre Schäden bezogen werden; denn bei einer Lokalbestrahlung treten solche erst nach Dosen von mehr als 1 000 r auf (193).

### b) Lunge

An der Lunge hat Ivanov (170) bei den Hunden, die einer Ganzkörperbestrahlung von 500 r ausgesetzt worden sind, wenige Stunden nach der Bestrahlung, abgesehen von einem wenig ausgeprägten Emphysem, makroskopisch keine Veränderungen beobachten können. Später kam es zu Hyperämie und Lungenödem. Ab der 2. Woche bekam die Lunge ein buntes Aussehen, indem Abschnitte, wo es zu starken Blutungen gekommen ist, mit solchen, wo das Emphysem oder Ödem vorherrscht, abwechseln. Ende der 3. Woche nehmen die Blutungen ab. Mikroskopisch kann man 4 Phasen unterscheiden. Die erste dauert 3 Tage und besteht aus Hyperämie der Kapillaren, der kleinen Venen und der Arteriolen, mit

Zeichen der Stase und einem Übertritt der Gewebsflüssigkeit in die Alveolen. Die 2. Phase geht mit strukturellen Veränderungen einher, die in die dystrophischen Veränderungen der 3. Phase übergehen. Um den 10. Tag treten schwere Blutungen auf, die die Gefäße komprimieren und zu Nekrosen in der Lunge führen können. 4. Reporative Phase tritt bei den Tieren, die den Insult überleben, in der 3. Woche ein.

### c) Das Kardiovaskulärsystem

Carter (153) hat das Kardiovaskulärsystem der Ratten nach der Bestrahlung chemisch und physiologisch studiert. Er bestrahlte 1. mit einer einmaligen Dosis von 700 r und 2. mit einer chronischen Dose von 100 r/Monat oder 200 r/Monat durch 7 Monate. Histologische Veränderungen im Herz waren nicht festzustellen. Bedeutende chemische und physiologische Veränderungen lassen aber darauf schließen, daß dem Herzversagen eine bedeutende Rolle beim Strahlentod zukommt. In den ersten 10 Tagen nach 700 r wurde ausgeprägter Abfall der DNS und der Aktomyosinkonzentration im Herz festgestellt. Weiter kam es zum Ödem des Herzens und der Lunge, der Druck in den peripheren Venen wurde gesteigert. Das EKG wurde verändert und zeigte Frequenzsteigerungen. Es kam außerdem zu Veränderungen in der mechanischen Aktivität des Herzens.

### d) Das zentrale und periphere Nervensystem

Nach der Bestrahlung des ganzen Körpers oder des Kopfes mit Dosen größer als 1000 r kommt es zu verschiedenen Erregungsabläufen im ZNS, bis schließlich von 50.000 r an Krämpfe beobachtet werden. Dosen über 70 000 r verursachen in jedem Fall einen Krampftod (Rajewsky). Ob auch Insulte unter 1 000 r das ZNS affizieren, ist noch nicht entschieden (131). Nach Furchtgott (158) kommt es zu Veränderungen am ZNS bei Mensch und Säugetier überhaupt erst bei einer Dose über 1 000 r (Somnolenz, Gleichgewichtsstörungen, Hemiplegie). Brooks hat in diesem Dosenbereich eine Verminderung der Frequenz und der Höhe der im EEG gemessenen Wellen beobachtet. Eldred und Trowbridge haben im subletalen Bereich keine Veränderungen des EEG sehen können (147). Andererseits hat Patt darauf hingewiesen, daß schon ganz geringe Strahlenmengen Rückwirkungen am ZNS auslösen. So beschreibt Pape eine Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit peripherer Dermatome nach Bestrahlung des Zwischenhirns bis herunter zu Dose von 1 r. Livanov weist darauf hin, daß bei einem Kaninchen bei einer Bestrahlung von 500 - 1 000 r zunächst starke Erregungsabläufe im EEG zu sehen sind. 24 Stunden nach der Bestrahlung tritt eine

Hemmung auf, die später langsam zur Normalisierung hinüberleitet. Jedoch zeigt sich noch lange ein starkes Ansprechen auf äußere Reize. Ktljanowskij hat an Ratten eine Beeinflussung der bedingten Reflexe schon nach 50 r festgestellt. Dabei träte die Normalisierung der Nerventätigkeit erst 90 Tage nach der Bestrahlung ein. Auch Langendorff (147) fand, daß schon Bestrahlung in subletalem Bereich am ZNS Veränderungen setzt. Bavro (183) hat bei Kaninchen, die mit 100 r bestrahlt wurden, das allgemeine Krankheitsbild bis zum Tode beobachtet. Um den 7. - 8. Tag nach der Bestrahlung traten die ersten Zeichen einer Störung in der Hirnrindentätigkeit auf. Auf periodische Lichtreize reagiert das EEG vor der Bestrahlung in ca. 5 Sek., und zwar um so stärker, je größer die Reize gewesen sind. 17 Stunden vor dem Tod ist die Reagibilität erhöht (Paradoxe Phase). 9 Stunden vor dem Tod erfolgt eine Reaktion nur auf stärkere Reize (narkotische Phase), und später erlischt die Ansprechbarkeit völlig. (Hemmungsphase). Außerdem werden in der terminalen Phase im EEG Tachyrythmien beobachtet. Mit dem Einsetzen der letzten Phase fallen die koordinierenden, tonisierenden, kompensierenden Einflüsse des ZNS auf den Organismus mehr und mehr aus. Der Tonus der sympathischen Zentren des Herzens und der Gefäße sinkt, der des Vagus steigt. Das Versagen des Kreislaufs führt zu einer vorübergehenden Erregung des Gehirns, die sich im Auftreten steiler Wellen mit hohen Amplituden äußert und begünstigt dann den Übergang in einen paralytischen Zustand. Todesursache soll also eine Paralyse der lebenswichtigen Zentren des ZNS sein. Der empfindlichste Teil des ZNS sind Hypothalamus, Hirnstamm einschließlich Medula Oblongata und das Kleinhirn. Zu nicht reparierbaren Schäden am ZNS kommt es schon nach einmaliger Bestrahlung, solange es noch in Entwicklung begriffen ist. Generell werden da diese Gehirnpartien am stärksten betroffen, die in optimaler Entwicklung stehen. So erhält man bei den Ratten zwischen dem 8. und 16. Tag der Schwangerschaft für jeden Tag charakteristische Fehlentwicklungen des ZNS (158).

Das periphere System reagiert dagegen träger. Erst Dosen über 10 000 r sollen hier Veränderungen hervorrufen (158). Auch die Regenerationsfähigkeit bleibt noch lange weitgehend erhalten. Stolz und Luther (128) haben bei den Larven des Feuersalamanders, die mit 2 000. - 20 000 r bestrahlt wurden, anschließend die Nerven der linken hinteren Extremität im Oberschenkel durchgeschnitten. Sie sahen, daß die Regeneration im Gegensatz zur Extremitäten- und Schwanzregeneration nicht gehemmt wird. Die Neubildung der Schwanschen Zellen ist bei den bestrahlten Tieren blockiert. Die regenerierten Nerven sind daher im Wundgebiet zwischen dem proximalen und distalen Amputationsstumpf nackt, jedoch wird die Reizleitungsfunktion des Nervs dadurch, soweit es sich erkennen läßt, nicht gestört.

Quastler, Austin und Müller (165) sind der Frage nachgegangen, ob der akute Strahlentod eine einheitliche Ursache hat oder ob sich bestimmte Charakteristika eruieren lassen. So zeigte sich, daß der akute Strahlentod mit all seinen Symptomen auch nach der Bestrahlung der oberen Körperhälfte, speziell des Kopfes, erreicht werden kann. Sie stellten auch fest, daß die empfindliche Zone, die sog. "Target zone" im Bereich der Unterlippe und der Umgebung zu suchen ist. Der erzeugbare orale Strahlentod, der etwa am 10. Tag eintritt, mag für die Todesfälle verantwortlich sein, die in diesen Tagen eintreten und bei denen eine Erholung des blutbildenden Gewebes einen sog. "Marktod" ausschließt.

#### 11. Die Sterblichkeitsquoten nach einer Ganzkörperbestrahlung

Ellinger (124) hat, weil in der Terminologie Unklarheiten herrschten, vorgeschlagen, man solle den Ausdruck "letale Dosis" zur Bezeichnung der Strahlenmenge verwenden, die bis zu einem gewissen Prozentsatz den Tod der Tiere herbeiführt. Den Ausdruck "subletale Dose" dagegen für die Strahlenmenge, deren Einwirkung alle Tiere überleben. Diese Bezeichnungen definieren aber die Strahlenmenge durch den Bestrahlungseffekt erst, wenn noch ein Zeitfaktor mit eingeschlossen wird. Ellinger wählte 28 Tage als Gesamtbeobachtungszeit und 14 Tage  $\pm$  20 % als Zeitfaktor für die Definition der letalen Dosen. Nachdem mehrere letale Dosen möglich sind, ergab sich eine Unterteilung der Hauptgruppe, die man unter Anlehnung an die Nomenklatur, die bei der Wirkung der Drogen gebräuchlich ist, durchgeführt hat. A. Subletale Dosen: 1. Unwirksame Dosen. Das sind Dosen, die keine Veränderung im normalen Aussehen oder Funktion verursachen. 2. Minimal effektive Dosen (MED): Die Menge der Strahlen, die schon eine Veränderung des Aussehens oder der Organfunktionen auslöst.

B. Letale Dosen: 1. Minimale letale Dosen (MLD). Strahlenmenge, die mindestens eine Absterberate von 10 % zur Folge hat. 2. Letale Dosen von verschiedenen Prozentsätzen. Von Trevan wurde als bei den Versuchen sehr aufschlußreich die letale Dose von 50 % empfohlen ( $LD^{50}$ ).

C. Die absolut letale Dose (ALD): Das ist die Menge der Strahlen, die ohne Unterschied den Tod aller Tiere verursacht.

Ellinger hat (124) an Hand der Versuche mit großer Tierzahl (200 weiße Mäuse) die letale Dose für die weißen Mäuse festgestellt. Das war sehr notwendig; denn

bis dahin waren in der Literatur die Resultate wegen der unter immer verschiedenen Bedingungen unternommenen Versuche sehr unterschiedlich. Meyer und Ritter (132) waren bestrebt, eine "Mäuse-Einheit" als biologisches Maß in der Radiobiologie, analog der Froscheinheit in der Pharmakologie, aufzubauen. Der Versuch ist wegen bestimmter Unklarheiten bei der Bestrahlung gescheitert. Interessant ist jedoch die Arbeit, weil in ihr schon gezeigt wurde, daß mit der gesteigerten Dosis die latente Periode zwischen der Bestrahlung und den ersten Erscheinungen immer kürzer wird. Die Überlebensrate wird immer geringer, steigert man aber die Strahlendosis noch über den absolut letalen Bereich hinaus, so wird der Prozeß, der zum Tode führt, noch beschleunigt, und die mit der höchsten Dosis bestrahlten Tiere starben schon nach 3 Tagen. Mit Untersuchungen unter gut definierten Bestrahlungsbedingungen haben Suiura, Goldfeder und Barens (124) die Versuche von Meyer und Ritter insofern bestätigen können, als sie bei einer Bestrahlungsdosis von 3 000 - 4 000 r bei den Mäusen eine Überlebenszeit von 4 Tagen festgestellt haben. Ellinger bestrahlte Gruppen von 24 Tieren mit Dosen von 200 - 1 000 r. Er fand, daß für die weißen Mäuse die minimale letale Dosis bei 200 r liegt und die absolute letale Dosis bei 1 000 r. Er wies darauf hin, daß diese Verhältnisse bei anderen Tiergattungen anders liegen können und daß sie evtl. vom Körpergewicht oder Volumen abhängig sind. Nach Rajewsky sind bei 100 bis 150 r Ganzbestrahlung die ersten Todesfälle bei Mäusen zu erwarten. Seelentag (139) konnte dagegen noch bei Dosen von 200 r keine Todesfälle beobachten.

Die Tiere zeigen in ihrer Strahlenempfindlichkeit weitgehende Unterschiede, die nach Holub (141) oft auch zwischen den Tieren des gleichen Wurfs bestehen. Die Ratten scheinen gegen die Strahlen etwas empfindlicher zu sein als die Mäuse. Sprague und Dawley haben Ratten mit 325 - 700 r bestrahlt. 325 r war noch subletale Dose, 700 r dagegen schon absolut letale Dose (145). Maisson und Mitarb. (179), die die Ratten mit Dosen von 400 bis 10 000 r bestrahlten, haben die LD 50/30 bei 600 r festgestellt, die LD 100/8 bei 1 000 r. Ebenso gibt Rajewsky für LD 50/30 600 r an (193).

Nach Totalkörperbestrahlung entwickelt sich in erster Linie ein Medullar-Syndrom, d.h. die bekannte Knochenmarkinsuffizienz mit einem Höhepunkt der Todesfälle am 9. Tag. Im Gegensatz zu der Maus, wo es nach der Bestrahlung nur zu einem Absterbemaximum kommt, und zwar zwischen dem 11. und 14. Tag, verzeichnet man bei der Ratte zwei solche Höhepunkte, Neben der am 9. Tag kommt es noch zu einer Todeswelle am 3. Tag, die auf das intestinale Syndrom zurückzuführen ist (25). Das intestinale Syndrom kann auch herbeigeführt werden, wenn die Bestrahlung nur das Abdomen trifft, ebenso wie durch Bestrahlung der

Lunge das pulmonale oder des Kopfes das oropharyngeale Syndrom entsteht (179).

Brecher und Cronkite (145) beobachteten die ALD für Ratten bei 700 r, Maurer (130) bei 800 r. In unseren Versuchen wurde für den instituteigenen Inzuchtstamm der Ratten die LD<sub>100</sub> bei 800 r festgestellt. Die Tiere starben innerhalb von 14 Tagen.

Rajewsky (17) hat Versuchstiere mit Dosen bis zu 60 000 r bestrahlt und dabei den sog. 3,5 Tage-Effekt festgestellt. Im Bereich von 1 200 - 12 000 r verkürzt sich die Überlebenszeit nicht mehr, sondern bleibt trotz der gesteigerten Belastung bei 3,5 Tagen.

Hursh untersuchte den Einfluß des Alters auf die Überlebensrate von Ratten (127). Er fand, daß die Mortalität von 16 Monate alten Ratten nach 650 r die gleiche ist wie die von 6 Monate alten Ratten nach 750 r. Die Absterbeordnung der jüngeren ist über eine längere Zeit verteilt (über 14 Tage). Eine Zunahme der LD<sub>50</sub> findet bis zum Abschluß der Reife statt und nimmt ab 7. Monat wieder ab. Die irreparablen Schädigungen der Bestrahlung addieren sich mit den durch physiologisches Altern akkumulierten Toxinen und führen zusammen mit diesen zum Tode. Bei den Mäusen hat Simmons (41) eine Steigerung der Empfindlichkeit in der 6. - 7. Woche um 30 % festgestellt.

Die Frage nach der verschiedenen Empfindlichkeit der Geschlechter wurde öfters aufgeworfen, jedoch bis zur Klärung durch Langendorff umgangen, indem man, um evtl. Unsicherheitsfaktoren zu vermeiden, beide Geschlechter getrennt für die Versuche verwendete. Langendorff (134) hat an Hand von Dosiswirkungskurven eindeutig bewiesen, daß weibliche Mäuse strahlenresistenter sind. Dabei ist nachgewiesen worden, daß die gefundenen Resistenzunterschiede nicht auf die größere Bissigkeit der Mäusemännchen zurückgeführt werden kann. Durch Kastration der Männchen konnte Langendorff eine Strahlenresistenz erzielen, die jede bis jetzt bekannte Resistenz durch Schutzsubstanzen übertrifft. Die Überlebensrate steigt hier bei mit 500 r bestrahlten Tieren von 10 % auf 86 % überlebende an. Im Unterschied hierzu nimmt bei den kastrierten Weibchen die Strahlenresistenz ab. In diesem Falle überleben nur 26 % gegenüber 40 % der nicht kastrierten Weibchen. Eine Zufuhr von weiblichem Geschlechtshormon hat bei kastrierten männlichen Tieren keine weitere Erhöhung der Strahlenresistenz zur Folge, bei den Weibchen nimmt nach Zufuhr von Testosteron die Resistenz wieder zu. Dieser Befund hat sehr überrascht, eine Deutung jedoch konnte noch nicht gegeben werden. Im Gegensatz dazu bestehen bei den Ratten keine Unterschiede in der

Mortalitätsrate und Absterbeordnung zwischen den beiden Geschlechtern (148).

Zu der Frage, ob man einheitliche Tierzuchtstämme verwenden solle, meint Seelentag (139), daß das insofern nachteilig ist, als diese ausgesprochen stammspezifische Eigenschaften enthalten können, die in dieser Form keineswegs der Gattung des Versuchstieres eigen sein müssen und die zu Schlüssen auf biologische Gesetzmäßigkeiten verleiten können, wo nur individuell spezifische Reaktionen vorliegen.

## II. STOFFE ODER MITTEL, WELCHE DIE WIRKUNG DER STRAHLEN ABSCHWÄCHEN ODER AUFHEBEN

Zur Terminologie sei erwähnt, daß Latarjet und Gray (9) vorgeschlagen haben, man solle den Ausdruck Schutz nur für die Beschreibung der Maßnahmen anwenden, die, vor der Bestrahlung durchgeführt, zu einer Verringerung der feststellbaren Strahlenschäden führen, und den Ausdruck Restauration, wenn dieser Effekt mit einer Behandlung nach der Bestrahlung erzielt werden könne, man beziehe also diese Bezeichnungen "Schutz" oder "Restauration" (Wiederherstellung) ganz streng auf eine effektvolle Behandlung vor oder nach der Bestrahlung.

### A. Chemische Schutzmittel

Es sei hier auf den schon besprochenen (s. Seite 3) erhöhten strahlenchemischen Effekt beim Vorhandensein des Sauerstoffs im Medium während der Bestrahlung hingewiesen. Man kann also umgekehrt durch Hypoxie oder Hypoxämie (z.B. in vivo durch mechanische Unterdrückung der Atmung und auf chemischem Wege durch Umwandlung von Hämoglobin in Hämiglobin nach Gabe von Aminopropiophenon(78)) einen Schutz erzielen. Weiter kann man die Entfaltung der indirekten Strahlenwirkung mit Gaben von Cystein, Cysteamin, Glutathion, BAL und Thioharnstoff unterbrechen (Patt, Selee, Bacq). Die für diesen Schutz erwogenen Mechanismen werden in diesem Rahmen nicht näher besprochen, es sei nur erwähnt, daß Langendorff der Meinung ist, daß es sich hier, obwohl die angeführten Mittel durch ihr hohes Redoxpotential ausgezeichnet sind (was sie befähigen würde, die Radikale abzufangen) und sich der Effekt durch, z.B. Cystein + Sauerstoffabspernung nicht addieren läßt (3), um einen spezifischen Austauscheffekt in der Zelle handelt. Von allen ausgetesteten Verbindungen mit hohem Redoxpotential zeigt nur die erwähnte Gruppe einen Schutzeffekt. Diese Stoffe sollen prothetische Gruppen der bedeutenden Enzyme bilden (71). Cysteamin, z.B. fand man als Wirkgruppe bei Coenzym A.

### B. Wiederherstellung nach einer Bestrahlung

Der Einwand, daß es sich womöglich bei der Restauration auch nur um einen Schutz handle, indem er in die Kette der chemischen Reaktionen eingreift, ist insofern nicht stichhaltig, als die durch abgelaufene chemische Reaktionen gesetzten Veränderungen wieder rückgängig gemacht werden müssen.

Daß das Restaurationsphänomen möglich ist, ist von Delaporte an Hefe und Bakterienkolonien, die mit ionisierenden und nicht ionisierenden Strahlen bestrahlt wurden, gezeigt worden(13). Eine Kultur von *Escherichia coli* ist mit UV-Strahlen bestrahlt, dann auf Agar gesetzt und eine Stunde bei 37 Grad C gehalten worden. Mikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Teil der Zellen zu wachsen anfängt, teilweise waren die Zellen allein, teilweise traten sie in Gruppen von 2 - 37 auf. Die Wahrscheinlichkeit, daß eine isolierte Zelle zu wachsen anfängt, ist 7-mal kleiner, als wenn sie in einer Kolonie eingeschlossen ist, wobei es belanglos bleibt, ob die Kolonie zwei oder mehrere Zellen einschließt. Innerhalb einer Kolonie verhalten sich alle Zellen in Bezug auf das Wachstum gleich. Sobald eine Zelle zu wachsen anfängt, wachsen alle anderen auch. Daraus schließt man, daß der Kontakt zwischen den Zellen die Wahrscheinlichkeit der Wiederherstellung der Wachstumsfähigkeit um Faktor 7 vergrößert. Die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Phänomen ist, daß eine wachsende Zelle, die im engen Kontakt mit anderen Zellen ist, auf diese eine Substanz, die das Wachstum fördert, zu übertragen im Stande ist. Für ionisierende Strahlen ist solch eine natürliche Restaurationsfähigkeit bei Hefe nachgewiesen worden. Nach der Bestrahlung weisen haploide und diploide Hefe sehr verschiedenes morphologisches Verhalten auf.

Das Bild der haploiden Hefe beherrschen normale Kolonien, die sich aus den nicht geschädigten Zellen entwickelt haben. Daneben sieht man aber zahlreiche größere, das sind die geschädigten, absterbenden Zellen, die vereinzelt auftreten, oder aber sich, bevor sie sterben, noch einmal teilen. Bei der diploiden Hefe treten aus einer solchen Kette großer absterbender, aber hier sich noch eine Zeit teilender Zellen auf einmal kleine, normale Zellen hervor, aus denen sich dann wieder neue Zellen entwickeln.

Latarjet (13) teilt die Restauration in drei Typen ein:

1. Restauration durch Reversion. Reaktion A-B wird durch Restaurationsprozeß wieder zum Ausgangspunkt gebracht, entweder durch Reaktion B-A oder durch Vernichtung des Gliedes B, wodurch die Kette unterbrochen wird. Das einfachste Beispiel der Reversion ist Deaktivierung von einem aktivierten Molekül. Bei Kristallen und hochpolimeren Produkten kann eine Deaktivierung durch infrarote Strahlen und Hitze durchgeführt werden. Da man festgestellt hat, daß im Gegensatz zu ionisierenden Strahlen nach UV-Bestrahlung der Schaden durch nachträgliche infrarote Bestrahlung herabgesetzt werden kann, nimmt man an, daß hier eine Reversion der aktivierten Moleküle stattgefunden hat. Mott und Gurney haben nämlich gefunden, daß sich

Nukleoproteine ähnlich verhalten wie Kristalle, da in ihnen Elektronen wandern und gefangen werden können.

2. Restauration durch Wiederherstellung. Der Schaden ist oft Folge einer Zerstörung eines Bestandteiles der Zelle. Diesen kann man ersetzen von außen (Delaporte-Phänomen) oder von innen durch Begünstigung einer Synthese.
3. Restauration durch zugefügte Beschädigung. Wenn man annimmt, daß zur Abwicklung der zum Schaden führenden Kettenreaktion bestimmte Substanzen der Zelle erforderlich sind, kann man eine Restauration erwarten, wenn man, ohne die Zelle zu schädigen, dieses Substrat beseitigen kann.

## AA. Biologische Mittel

1. Die Milz, ihre Rolle in der Wiederherstellung.

Der Versuch, in dem Jacobson (40) nach einer Applikation von 2,0 mikrocurie Radiostrontium pro Gramm Maus eine ektopische Blutbildung in der Milz festgestellt hat und wo es zur Anämie erst nach der Milzextirpation gekommen ist, wies auf die Bedeutung der Milz in dem Restaurationsprozeß der Maus hin.

### a) Chirurgische Mobilisierung und Bleischutz der Milz während der Bestrahlung

1950 berichtete Jacobson über Versuche, bei denen während der Ganzkörperbestrahlung von Mäusen mit 1.025 r die chirurgisch mobilisierte und vorgelagerte Milz in Bleikästchen geschützt wurde (39). Man ging hier folgendermaßen vor: Von den 4 Gruppen wurde die erste als Kontrolle genommen, bei den anderen drei aber hat man, nachdem sie anästhesiert worden sind, durch einen Schnitt in den linken oberen Quadrant des Abdomens die Milz freigelegt, ohne daß man die großen zuführenden Gefäße verletzt hätte. Gruppe 3 und 4 bekam eine Dosis von 1.025 r Ganzkörperbestrahlung bis auf die in der Gruppe 4 während der Bestrahlung in einer Bleikammer geschützte Milz. Die Milz der Gruppe 3 gab man in eine Paraffin-Schachtel, die keinen Schutz gewährt. Nach 12 Minuten, die die Bestrahlung in Anspruch genommen hat, hat man die Milz in der Gruppe 2, 3, 4 wieder reponiert und den Schnitt zugenäht. Während die Mäuse der Kontrollgruppe 2 und 3 alle innerhalb von 13 Tagen starben, überlebten von den Tieren mit Bleischutz der Milz 52 %.

Der Verlauf und die hämatologischen Befunde differierten von denen der ungeschützten Tiere: Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hämatokrit-Werte sind nur leicht verändert, die Retikulozyten steigen an. Thrombozyten- und Leukozyten-Werte fallen zunächst parallel zu denen der ungeschützten Tiere, steigen aber vom 6. - 9. Tag wieder an und erreichen am 16. Tag wieder die Norm. Die Lymphozytenwerte fallen bis 1.200 am 4. Tag, erholen sich dann schon bis zum 9. Tag und bleiben etwas unter der Normale (10 000 - 12 000) in der 28-Tage-Periode.

Das Gewicht sinkt nur bis 16,5 nach 6 Tagen, um dann wieder anzusteigen und am 18. Tag den Ausgangswert zu erreichen.

Das Knochenmark verhält sich in den ersten Tagen ähnlich, wie das der ungeschützten Tiere, am 4. Tag jedoch setzt schon die Regeneration ein. Die Zellen vermehren sich sehr schnell, so daß das normale Bild am 8. Tage erreicht und später hyperplastisch wird. Plasmazellen verschwinden bald fast ganz, und es findet starke Transformation der Retikulum- und Knochenzellen in Hämozytoblasten statt.

Thymusdrüse und Lymphknoten verhalten sich ähnlich, indem sie innerhalb von 24 Stunden durch Zellzerfall um die Hälfte kleiner werden, sich aber dann bis zum 12. - 15. Tag wieder ganz erholen. Die Zellpopulation der Lymphknoten differiert von der normalen insofern, als man hier neben Lymphozyten zahlreiche ektopische Blutbildungsherde finden kann. Diese, größtenteils Erythroblasten und Myeloblasten enthaltend, findet man auch in der Thymus ab 8. Tag.

Die bleigeschützte Milz wurde in 2 - 5 Tagen nahezu zweimal größer. Nach 24 Stunden ist die Lymphozytenzahl verringert, und die ektopische Blutbildung nimmt zu. Dieses umgekehrt proportionale Verhältnis verschiebt sich in den folgenden 4 Tagen noch weiter zu Gunsten der ektopischen Erythropoese. Die weiße Pulpa besteht bald nur noch aus kleinen Gruppen von Lymphozyten um die Zentralarteriole. Die Frage, ob die Erythroblasten, die dann die weiße Pulpa ganz verdrängen, aus Retikulumzellen transformiert werden, oder ob sie aus der roten Pulpa einwandern, bleibt zur Zeit noch unentschieden. Ab 8. Tag beginnt sich dann die weiße Pulpa zu erholen, erreicht aber erst nach 30 Tagen die Norm. Noch über diese Zeit hinaus beteiligt sich aber die Milz an der Blutbildung, obwohl inzwischen schon längst das Knochenmark wieder restauriert worden ist. Jacobson diskutiert als Erklärung die Möglichkeit, daß die bestrahlte Milz als pathologisches Organ wirkt oder aber, daß der Bleischutz dem Tier eine

normale, aber hyperaktive Milz bewahrt, die der Bestrahlungstoxizität entgegenzuwirken in der Lage ist. In jedem Fall wird ein humoraler Wirkungsmechanismus angenommen.

Jacobson fand, daß die Antikörperbildung bei den mit dem Bleischutz der Milz versehenen Gruppen völlig normal verläuft. (56, 57). Sie wird, ebenso wie bei der bleigeschützten Milz, auch bei dem herausluxierten und bleigeschützten Appendix 24 Stunden nach der Bestrahlung wieder hergestellt. Jacobson hat weiter Hasen mit 500 oder 800 r unter Bleischutz der Milz bestrahlt. 24 Stunden nach der Bestrahlung wurde die Milz herausgenommen. Noch 24 Stunden später wurden Hammelblutkörperchen i.v. gegeben. Im Gegensatz zu den nur bestrahlten Tieren hat man bei diesen Kaninchen Antihammelhämolysin-Bildung festgestellt, obwohl das hämatopoetische System noch atrophisch gewesen ist. Somit wird angenommen, daß durch den Faktor eine funktionelle Herstellung der die Antikörper bildenden Zellen (Makrophagen, Retikulumzellen) erfolgt ist (56).

#### b) Milztransplantation in die Bauchhöhle

Jacobson hat, um den Wirkungsmechanismus der Restauration weiter zu klären, Milze junger Mäuse in die Bauchhöhle der mit 1.025 r bestrahlten Mäuse transplantiert und erzielte eine Überlebensrate von 50 % (41,44). Dieser Eingriff wird, sogar noch 1 - 2 Tage nach der Bestrahlung vorgenommen, wirksam. Wirksamkeit der Transplantation bei einer vor der Bestrahlung durchgeführten Splenektomie weist darauf hin, daß der Transplantat nicht über die eigene Milz zur Wirkung kommt. Langendorff (55) meint, daß das Angehen solcher Transplantate kaum gewährleistet ist, da nach E. Knacke nur bis 300 µ Dicke Milzschnitte eines Autotransplantates längere Zeit bestehen, Homiotransplantate dagegen werden bald aufgelöst (62). Das spricht wieder für das Vorhandensein eines humoralen Schutzfaktors.

#### c) Abklemmung der Milzgefäße

In einer Reihe der Versuche (45) ist die Wirkung der Abklemmung der Milzgefäße untersucht worden. Es hat sich herausgestellt, daß die Überlebensrate bei den milzgeschützten Tieren durch das Abklemmen nicht beeinflusst wird. Die Klemme wurde vor der Bestrahlung angelegt und sofort nach der Bestrahlung wieder abgenommen. Das hämatopoetische System erholte sich ebenso schnell wie bei den Kontrolltieren mit nur bleigeschützter Milz. Die Anwesenheit des die Restaurierung fördernden Faktors ist also während der Bestrahlung nicht erfor-

derlich. Das Abklemmen bei der bleiungeschützten Milz macht sich in keinerlei Beeinflussung der Überlebensrate bemerkbar, obwohl man wegen der in die Entwicklung des Strahlenschadens eingreifenden Anoxie eine solche angenommen hat. Extirpation einer bleigeschützten Milz hat gezeigt, daß es schon zu einer Schutzwirkung kommt, wenn die Milz eine Stunde intakt geblieben ist (41). Auch wenn man die Milz längere Zeit in der Maus läßt, wird die Überlebensquote nicht mehr erhöht. Lediglich die Erholung des hämatopoetischen Systems wird durch die Extirpation etwas hinausgeschoben.

#### d) Teilbestrahlung der Milz

Bei einer Ganzkörperbestrahlung mit 1.025 r und einer Teilbestrahlung der Milz bis zu 200 r hat sich ergeben, daß der Prozentsatz der überlebenden Tiere nicht abfällt, obwohl sich eine leichte Anämie und Leukopenie entwickelt. Bei der Teilbestrahlung der Milz mit höheren Dosen (400 r bzw. 600 r) und Bestrahlung des Körpers mit 1.025 r überlebten die Tiere zu 59 % bzw. 34 %. Die Tiere ohne Schutz aber nur zu 1.1 %. Da schon bei einer Dosis von 500 r in der Milz alle Lymphozyten verschwinden, wohl aber das strahlenresistente Retikulumnetz intakt bleibt, nimmt man an, daß der Faktor von den Retikulumzellen gebildet wird (45).

#### e) Milzwirkung nur ein RES-Effekt?

In weiteren Versuchen bemühten sich Jacobson und Mitarbeiter (56, 57) die Art des beobachteten Effekts sowie das Verhalten der RES nach der Bestrahlung noch eingehender zu klären. Eisen wird normal in das Hb der Erys eingebaut. Bei den milzgeschützten Tieren war das nie der Fall, vielmehr wurde Fe in der Leber gespeichert.

Die Überlebensrate erreicht bei den Tieren 30 %, wenn ein Teil der Leber, ein Teil des herausgeholten Darms oder ein hinteres Bein bleigeschützt wird. Schutz der herausluxierten Niere erhöht nicht die Überlebensrate. Daraus wird gefolgert, daß neben der Milz auch andere Gewebe, vor allem aber hämatologische Systeme die Fähigkeit besitzen, den Faktor zu bilden, allerdings in weit geringerem Maße.

#### f) Milzhomogenate

Cole, Fishler, Ellis und Bond (46) gingen einen Schritt weiter und verwendeten Milzhomogenate, die, 1 - 45 Stunden nach der Bestrahlung intraperitoneal oder

intravenös als einmalige Injektion gegeben, bei Mäusen eine ausgezeichnete Schutzwirkung, deren Ausmaß dosisabhängig zu sein scheint, entfalteten (zit. nach 70). Zur Herstellung des Homogenats wurden Milzen von 1 bis 3 Wochen alten Mäusen entnommen, in kaltem M 1/15 Phosphatpuffer (pH 7,2) aufgehoben, dann homogenisiert, mit Phosphatpufferlösung auf ein ausreichendes Volumen gebracht (20 Mäusemilzen entsprechen dann etwa 10 ccm Homogenat) und spätestens 15 Minuten nach der Bereitung in einer Dosierung von 0,5 - 1 ccm je Maus injiziert. Durch das Verfahren werden 60 - 70 % der Zellen der verwendeten Milz zerstört. Nach derartiger Behandlung entsprechen die hämatologischen und histologischen Befunde etwa den von Jacobson beschriebenen. Der Milz-DNS-Gehalt von Tieren, die mit Milzhomogenat behandelt worden sind, fällt wie bei den nur bestrahlten Kontrollen im Anfang ab, um dann aber vom 6. Tag ab auf übernormale Werte zu steigen und um den 30. Tag herum die Norm zu erreichen (106). Die ATP-ase-Aktivität ist bei mit Milzhomogenat behandelten Tieren nicht über so lange Zeit erhöht wie bei den unbehandelten Kontrollen (109).

Rindermilzextrakte sollen nach Sawitzky (102) bei Meerschweinchen und Hunden die nach der Bestrahlung auftretenden Blutungen verhindern können. Er fand im Milzgewebe besonders hohe Konzentration von TCRA (s. S. 9) - Das ist ein die Retraktion beschleunigender Stoff, der Gegenspieler des im Blutplasma der bestrahlten Tiere gefundenen Hemmstoffes der Retraktion. -

#### g) Der Milzfaktor

Um den Faktor, der die Restaurierung herbeiführt und den Scheppokat (70) Milzfaktor nannte, näher zu definieren und evtl. zu isolieren, wurden verschiedene Wege beschritten. Durch Zentrifugieren sind verschiedene Funktionen des Milzhomogenates voneinander getrennt worden. Da hat man festgestellt, daß nur die Kernfraktion einen Schutzeffekt aufweisen kann. Eine einmalige Injektion von der Kernfraktion aus 250 mg Milz hergestellt, bietet einen 100%igen Schutz gegen den Tod der Mäuse, die einer Dosis von 750 r der Ganzkörperbestrahlung ausgesetzt worden sind. Dagegen konnte man in Mitochondrien- und Mikrosomenfraktion keine Schutzwirkung feststellen. Dieser Feststellung schreibt man große Bedeutung zu, da man angenommen hat, daß es sich bei der Entwicklung des Röntgenschadens auch um eine DNS-Synthese Störung handelt. Die Versuche mit kristallisierten Enzymen als spezifischen analytischen Reagenten für die Identifizierung des Milzfaktors haben gezeigt, daß die Wirkung des Milzhomogenats 30 Minuten nach der Zugabe von kristallisierter Desoxyribonuklease verloren ging, ebenso beim Trypsin. Andererseits verminderte die Ribonuklease die Schutzwirkung des Homogenats nicht. Analoge Resultate sind mit M/p Phos-

phatpuffer Suspension der Milzzellkerne erzielt worden. Weiter noch war der Verlust der wiederherstellenden Wirkung der mit Desoxyribonuklease versetzten Kernsuspension vergesellschaftet mit Freisetzung von lösbarer DNS. Da die Desoxyribonuklease auf lebende Zellen nicht wirken kann, schließt Cole, daß der Faktor nicht zellulärer Natur und ein Desoxyribonukleoprotein ist (42). Der Faktor erwies sich als undialysabel durch Zelophanmembran, er muß also ein ziemlich hohes Molekulargewicht besitzen. Höheren Temperaturen ausgesetztes Homogenat verliert die wiederherstellende Wirkung. Der Faktor ist also termolabil. Zugabe von Kaliumfluorid zum Milzhomogenat verlangsamt den spontanen Verlust der wiederherstellenden Wirkung (bei 37 Grad nach 1 Stunde). Da KF Inhibitor der Desoxyribonuklease (als auch der Phosphatasen) ist, wird das als zusätzlicher Beweis für die Nukleoproteinstruktur des Faktors aufgefaßt. Zugabe von ATP stabilisiert den Faktor. Durch in vitro-Behandlung des Homogenates mit Röntgenstrahlen oder Ultraschall geht der Milzfaktor verloren.

Ob der Faktor, der bei Knochenmarkextrakten (s. später!) angenommen werden muß, mit dem Milzfaktor identisch ist, läßt sich noch nicht sagen. Nach Cole spricht dafür die Tatsache, daß Lymphadenome bei den bestrahlten Mäusen an der Größe weitaus nicht so abnehmen, wenn die Milz geschützt ist (51) oder wenn man die Tiere mit Knochenmarkextrakten behandelt hat (52). Für diese Hypothese spricht noch, daß (nach Cronkite 54) die Milz starke extrameduläre Myelopoese aufweist und daß Bleischutz der Milz bei den bestrahlten Ratten (45) als auch Milz-Homogenat-Injektionen bei Ratten im Vergleich zu den selben Maßnahmen bei den Mäusen unbedeutenden Schutz bieten. Nach Friedel (53) ist die Rolle der Milz bei der Unterstützung der Mämatopoese bei der Maus weitaus bedeutender als bei der Ratte.

Auf der Suche nach dem Faktor in anderen Geweben sind Versuche mit der Leber, Niere, Muskelgewebe und Thymus angestellt worden, doch fand Cole (42) alle diese Extrakte, im Gegensatz zum Bleischutz dieser Gewebe (45), im absolut letalen Bereich wirkungslos. Nur bei LD 50 besitzt Thymus-Homogenat eine kleine wiederherstellende Wirkung. Da lymphoide Elemente in der Thymus und der Milz ähnlich sind und Thymus fast keinen wiederherstellenden Effekt aufweist, nimmt man an, daß der Schutzfaktor nicht aus den lymphoiden Elementen stammt. Thymus ist außerdem sehr reich an DNS. Wenn also der wiederherstellende Faktor wirklich ein Nukleoprotein ist, weist die Wirkungslosigkeit der Thymus auf eine verschiedene biologische Spezifität der Milz im Vergleich zu der Thymus DNS.

Mit Phenylhydrazin kann man eine Splenomegalie erzeugen. Man hat festgestellt,

daß bei der Verwendung eines aus einer solchen vergrößerten Milz gewonnenen Extraktes die wiederherstellende Wirkung ausbleibt. Da bei der phenylhydrazin-induzierten Splenomegalie vor allem erythroide Elemente wuchern, steht nun fest, daß der Faktor nicht in diesen Elementen gebildet wird.

Die intravenöse Applikation des Homogenates aus Milz soll der intraperitonealen etwas überlegen sein. Nach intravenöser Gabe überlebten 8 von 9 der behandelten Tiere eine Dosis von 750 r, nach intraperitonealer Gabe 6 von 10. Gewichtsverlust war bei der intravenös behandelten Gruppe maximal 11 % des Körpergewichts, bei der intraperitoneal behandelten Gruppe maximal 22 % (47).

Storer und Furchner (60) gingen von der Annahme aus, daß der Faktor die Hämatopoese im Knochenmark fördert und untersuchten Urin der milzgeschützten und bestrahlten Ratten auf seine Wirkung auf die bestrahlten Mäuse. Sie konnten keine, das Knochenmark stimulierende Substanz im Urin finden. Nach dem Gesagten, daß nämlich die Rattenmilz gar nicht viel von dem Faktor zu produzieren im Stande ist, wäre ja anderes nicht zu erwarten.

#### h) DNS-Hypothese

Cole, Fishler und Bond stellten die Hypothese auf, daß die Milzkerne der normalen Maus ein spezifisches makromolekulares Nukleoprotein enthalten, das für Zellwachstum, Zellteilung und für die Reifung der hämatopoetischen Gewebe unentbehrlich ist. Der Mechanismus bestünde in einer Selbstduplikation oder Autokatalyse (42). Es ist gelungen, in geeignetem Medium eine Verlängerung der DNS-Molekül-Kette durch Selbstsynthese auszulösen. Dulbecco (14) hat gezeigt, daß man durch UV-Strahlen inaktivierte Seeigelspermien photorestaurieren kann. Seit Kellners Entdeckung weiß man, daß alle Schäden, die auf einer Wechselbeziehung zwischen Nukleoproteinen und UV-Strahlen beruhen, von Strahlen von 3.500 - 5.000 Å bis zu einem gewissen Grad beseitigt werden können. Bei Seeigelspermien kommt es aber zu der Photorestoration erst bzw. nur, wenn das Spermium in das Ei eingedrungen ist, wo ihm womöglich arteigene Nukleoproteine des Eies zum Aufbau der eigenen Proteine verhelfen. Avery (108) isolierte aus den Glattformen verschiedener Pneumokokkentypen spezifische Desoxyribonukleinsäure-Fractionen, welche nach der Übertragung auf Rauformen anderer Typen bei diesen eine bleibende Transformation in jenem Pneumokokkentyp hervorriefen, von welchem jene DNS extrahiert worden war. Hotchkiss hat anschließend gefunden, daß Bakterien, welche gegen bestimmte Antibiotika resistent sind, eine von den antibiotika-empfindlichen Keimen der gleichen Art verschiedene DNS-Fraktion enthalten. Die Eigenschaft

der Resistenz bzw. Empfindlichkeit muß mit der betreffenden Nukleinsäure eng zusammenhängen, da sie mit Hilfe der entsprechenden DNS-Fraktion übertragbar war. Man kann sich gut vorstellen, daß die Eigenschaft der Zerstörung bei den bestrahlten Zellen durch das intakte Nukleoprotein des Milzhomogenates aufgehoben werden kann. Dieses Nukleoprotein wird in der Milz nur in den Malpighischen Körperchen gebildet. Krause und Ziegler stellten schon 1906 fest, daß die tödliche Dosis erreicht wird, wenn die Malpighischen Körperchen total vernichtet worden sind, sie meinten aber, daß dann die Zerstörung des Knochenmarkes einen solchen Grad erreicht hat, daß eine Regeneration unmöglich geworden ist (123). Ellinger fand 1945, daß das schon ganz zerstörte Knochenmark sich immer noch erholen kann, wenn die Malpighischen Körperchen noch erhalten geblieben sind, was er aber auf die größere Empfindlichkeit des Knochenmarkes bezog (124).

Nach Jacobson und Cole sind in den Malpighischen Körperchen die Reticulozyten für die Produktion des Faktors verantwortlich zu machen. In diesen Retikulumzellen wiederum besteht der Faktor nur in den Kernen, alle anderen Fraktionen, auch die der Mitochondrien, die aus einem Desoxyribonukleoprotein bestehen und außerdem in vivo in enger Beziehung zu dem Kern stehen, haben sich als wirkungslos erwiesen.

Ähnliche Versuche wie Cole, Fishler und Bond führten mit Milzhomogenaten auch Mandhard und Lambert durch (59, 55). Die Wirksamkeit des Milzbleischutzes und auch der Milzhomogenate konnte auch Langendorff bestätigen (55). Auf Grund der Feststellung von Bond, daß die Kernfraktion wirksam ist, nicht aber das aus ihr gewonnene Rohnukleoproteingemisch, schließt Langendorff (55), daß der Faktor mit dem von Günther und Moncorps (61) beschriebenen Cytosin (2-Oxy-6-Aminopyrimidin), den sie aus Milzgewebe isoliert haben und der das RES stark stimuliert, identisch ist. Cytosin ist als Bestandteil der Nukleinsäure weit verbreitet.

## i) Diskussion

Versuche vieler Autoren, in denen die Milz auf ihre wiederherstellende Wirkung geprüft wurde, haben teilweise oder völlig negative Resultate ergeben. Kaplan und Paul (63) beobachteten, daß sich der Bleischutz der Milz bei verschiedenen Mäusestämmen verschieden auswirkt. Storer untersuchte die Wirkung heterologer und homologer Transplantate und fand, daß nur homologes Material des gleichen Inzuchtstammes einen Schutz gewährleistet. Obwohl Langendorff ein Angehen der Milztransplantate selbst nicht angenommen hat,

meint er dazu, Storer hätte zu spät nach der Bestrahlung implantiert ( 2 - 6 Stunden) und außerdem seien seine Kollektive zu klein gewesen (55). (Jacobson (41) hat dagegen auch heterologes Material erfolgreich transplantiert. Er hat Kaninchen, die mit 800 r bestrahlt worden sind, nach der Bestrahlung 4 - 13 Mäusemilze intraperitoneal implantiert. Nach 6 - 12 Tagen wurden die Tiere getötet und die Milzen histologisch beobachtet. Sie waren an das Omentum angewachsen, gut vaskularisiert, enthielten lebensfähige Zellen in Fülle und wiesen außerdem noch die basale Milzstruktur auf.) Graul und Hess bestrahlten 280 entmilzte Mäuse und implantierten einem Teil der Tiere Milzstücke bzw. Suspensionen von Milzgewebe unbestrahlter Tiere (127). Die Absterbekurven beider Tiergruppen verlaufen gleichsinnig. Sie konnten also keinen Schutz der Milzimplantate feststellen. Diesen negativen Befund kann man der biologischen Variabilität, auf die später noch eingegangen werden soll, zuschreiben, es ist aber auch möglich, daß von Graul und Hess zu wenig Milzgewebe verwendet worden ist. Nach Jacobson (41) ist die Wirkung des Faktors von der verwendeten Menge direkt abhängig, Erstens ist gezeigt worden, daß zwei implantierte Milze wirkungslos sind, wogegen vier Milze, nach der Bestrahlung implantiert, einen bedeutenden Schutz gewähren. Zweitens ist beobachtet worden, daß beim Bleischutz der Milz 100 % der Mäuse 1.025 r überleben, wenn beim Hervorholen der Milz das kleine Gefäß, das den distalen Teil der Milz versorgt, auch geschont wird und so eine Nekrose von ungefähr 1/3 der Milz verhütet wird.

## 2. Das Knochenmark

Gegen die Annahme eines humoralen wiederherstellenden Faktors wurden wiederholt Einwände erhoben (143). Man stellte der humoralen die zelluläre Hypothese gegenüber, die vor allem durch die Ergebnisse bei den Versuchen mit Knochenmark belegt wurde.

### a) Bleischutz

Swift, Taketa und Bond (24) zeigten, daß die Mortalität bei den Ratten, die unter Abdeckung des Gastrointestinaltraktes mit 1.200 r bestrahlt worden sind, deutlich herabgesetzt worden ist, wenn ein Hinterbein zusätzlich noch bleigeschützt wurde. Dieser Schutz war vermindert, wenn das Bein 3 Tage nach der Ganzbestrahlung mit 1.200 r nachbestrahlt wurde. Auch Maisin, Dunjic und Maladaque wiesen auf die Wirksamkeit des Bleischutzes von Knochenmark hin (25).

## b) Knochenmark-Zellsuspensionen

Trentin (168) bestrahlte eine Gruppe von Mäusen mit 770 r. Nach 12 Tagen waren alle Tiere tot. Die peripheren Leukozyten erreichten nach 3 Tagen ein Minimum und erholten sich bis zum Exitus nicht mehr.

Eine zweite Gruppe erhielt die gleiche Bestrahlung und unmittelbar nach der Bestrahlung eine Injektion von Knochenmark. Die Wirkung von isologem und homologem Knochenmark zeigte sich in einer Erhöhung der Überlebensrate, und zwar waren am 12. Tag nur 13 % der Tiere gestorben. Die Wirksamkeit ist in der Knochenmarkzellfraktion enthalten, jedoch nicht in zellfreiem Überstand oder in der Suspension aus lysierten Zellen (durch aqua dest. zur Lyse gebracht). Die Wirkung zeigt sich nicht in der Destruktionsphase (Das Leukozytenminimum ist ebenfalls nach drei Tagen erreicht.), sondern in der Beschleunigung der Erholung. Nach 7 Tagen erreichen die Leukozyten die Norm.

Eine dritte Gruppe erhielt die gleiche Röntgenbestrahlung, jedoch Injektionen von heterologem Knochenmark. Die Mortalität am 12. Tag betrug 83 %, am 21. Tag waren bis auf eine Maus alle tot. Der Zellgehalt betrug 50.000/ccm, es wurden 5 ml pro Maus injiziert.

Auch Lorenz (38) fand, daß Injektionen von Knochenmark, sowohl intraperitoneale als auch intravenöse, die Maus deutlich schützen. Die Zahl der Erys ist im Vergleich zu den nur bestrahlten Mäusen nicht so stark herabgesetzt und Leukopenie nur vorübergehend feststellbar. Auch tritt die Erholung der Leukozyten zeitlich früher ein als bei den Kontrollen. Lorenz ist der Meinung, daß sich die unzerstörten Zellen aus dem Knochenmark-Extrakt im Organismus teilen und so Inseln bilden, wo die Hämatopoese dann wieder normal abläuft. Bei den intravenös behandelten Mäusen konnte man histologisch in den Sinusoiden der Leber viele kleine, aber aktive Inseln von hämatopoetischem Gewebe entdecken. Da solche Inseln normal in erwachsenen bestrahlten Mäusen in der Leber nicht vorkommen, wird gefolgert, daß sie von den injizierten Zellen abstammen. Die restaurierende Wirkung der Knochenmarkextrakte wäre also auf die wieder auflebende Hämatopoese zurückzuführen.

Versuch einer Dosisbestimmung. Bei der Prüfung der Abhängigkeit der Wirkung des Knochenmarkes von der verwendeten Menge haben Urso und Congdom (180) festgestellt, daß die optimale wiederherstellende Wirkung bzw. eine optimale Beschleunigung der Regeneration für Leukozytenzahl  $64 - 237 \times 10^6$  Knochenmarkzellen, für das Milzgewicht  $12 - 237$  Mill. Zellen, für das Thy-

musgewicht 64 - 237 Mill. Zellen beträgt. Die Zahlen für die Erholung des Gesamtkörpergewichtes liegen in der gleichen Größenordnung. Hinsichtlich der Überlebenszeit zeigte sich, daß für eine Reduktion einer LD<sub>100</sub> auf die LD<sub>50</sub>/30 d. eine Zelldosis von 42.000 Zellen die optimale ist.

### c) Das heterologe Material

Russel, Smith und Laroso (185) konnten eine wiederherstellende Wirkung nur mit isologem Material erzielen. Desgleichen Trentin (168) (vide supra) Maldnodan (144) dagegen hat Mäuse, die mit 950 r bestrahlt wurden, durch anschließende Gabe von Ratten-Knochenmark über die 30-Tage-Beobachtungszeit am Leben erhalten. Er hat das Angehen der Transplantation von erythropoetischem und granulopoetischem Gewebe bewiesen, indem er das Erscheinen von Rattenerythrozyten und Granulozyten im zirkulierenden Blut der Maus festgestellt hat. Am 65. Tag waren 100 % Rattenerythrozyten im Blut der mit heterologem Mark behandelten und den Insult überlebenden Mäusen vorhanden. Über Bildung von hämatopoetischen Inseln in den Sinusoiden der Leber, die auf die injizierten homologen Knochenmarkzellen zurückzuführen seien, berichtet auch Lorenz (38, 50). Trentin fand (168), daß Rattenknochenmarkzellen in der Maus erhalten bleiben und sich auch vermehren, nicht aber Zellen, die von Merschweinchen- oder Kaninchen-Knochenmark gewonnen worden sind. Im Blut des Tieres wenigstens, das mit diesem Material behandelt worden ist, konnte Trentin keine für die Kaninchen typischen Leukozyten entdecken. Das Nicht-Angehen wird in diesem Fall auf zu große Unterschiedlichkeit der Gene zurückgeführt. Ford, Hamerton und Barens (143) haben dargelegt, daß heterologes Zellmaterial in der Lage ist, sich in bestrahlten Mäusen zu vermehren und sogar gewisse Funktionen zu übernehmen. Sie verwendeten in ihren Versuchen Knochenmarkzellen eines Rattenstammes, dessen Chromosomensatz sich in typischer Weise von den behandelten Mäusen unterscheidet. Urso und Congdom (180) sehen ebenso in den injizierten Knochenmarkzellen eine echte Substitution für das geschädigte Knochenmark und Trentin (168) zeigte mit der Untersuchung der Wirkung von injiziertem Knochenmark auf die Toleranz gegenüber transplantierte Haut bei den bestrahlten Mäusen, daß eine Überpflanzung der Haut von Mäusen eines homologen Stammes auf die mit heterologem Knochenmark behandelten Tiere nicht möglich ist. Wohl aber, wenn die Haut von dem selben heterologen Stamm herrührt. Interessant ist, daß andererseits Makinodan keine Ratten-Serum-Proteine in der behandelten Maus feststellen konnte (144).

#### d) Die zelluläre Hypothese

Die restaurierende Wirkung wird also bei angeführten Versuchen auf die Wirksamkeit der intakten Zellen zurückgeführt.

Gegen diese zelluläre Hypothese sprechen:

1. Die Wirksamkeit der intraperitonealen Applikation der Knochenmarkuspensionen (25).
2. Mangel an den den Ratten eigenen Serum-Proteinen im Blut der Maus.
3. Es sei noch erwähnt, daß Jones am 9. Tag noch Knochenmarkextrakte erfolgreich appliziert hat. - Wenn mit Dosen von 400 - 800 r bestrahlt wird, kann man zwei Perioden der Aktivitätsabnahme feststellen. Da die zweite Periode des Aktivitätsverlustes mit dem Knochenmarksyndrom in Beziehung gesetzt wird, wurden von Jones während dieser Zeit den Tieren Knochenmarkuspensionen injiziert. Gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensrate nachgewiesen werden. Auch fiel die zweite Periode des Aktivitätsabfalls aus (129). Das ist das dritte Argument, das man gegen die zelluläre Hypothese anführen kann. Die Knochenmarkzellen sind nicht im Stande im peripheren Blut die ihnen da zukommenden Funktionen auszuführen. Auch können diese nicht innerhalb höchstens eines Tages die reifen Formen entwickeln, die dann ähnlich wie eine Transfusion wirken dürften.
4. Weist Knochenmark von Kaninchen und Meerschweinchen, intravenös appliziert, eine Vergrößerung der Überlebensrate auf, obwohl man bei den überlebenden Tieren keine den Kaninchen oder Meerschweinchen eigenen Zellen entdecken konnte. Eine statistische Sicherung dieses Befundes würde bei gleicher oder annähernd gleicher Wirksamkeit, verglichen mit den Tieren, bei denen man eine Überlebung der heterologen Zellen festgestellt hat, die zelluläre Hypothese widerlegen.
5. Russel, Smith und Larose (185) haben normalen und erbanämischen Mäusen nach der Bestrahlung (200 r) ca. 8 Mill. Zellen aus embryonalem hämatopoetischem Gewebe injiziert. Sie stellten bei den erbnormalen Mäusen einen geringeren Hämatokrit-Abfall als bei den erbanämischen fest. Die Autoren sehen darin unverständlichlicherweise ein Zeichen dafür, daß das injizierte hämatopoetische Gewebe die Blutbildungsfunktion übernommen hat. Es handelt sich sicher hier vielmehr um humorale An-

regung des Knochenmarks der bestrahlten Maus, das bei der erbnormalen Maus ansprechbarer ist als bei der erbanämischen, da im ersten Fall wenigstens im Prozentsatz der durch die Behandlung erzielten Hämatokritwerte, bezogen auf die Ausgangswerte, kein Unterschied vorliegen dürfte.

Die festgestellte Fähigkeit der implantierten Zellen, im bestrahlten Organismus bestimmte Funktionen zu übernehmen, mag wohl bis zu einem gewissen Grad die Wiederherstellung des Tieres beeinflussen, aber in das eigentlich Kausale dürfte nur ein Faktor, der humoraler Natur ist, greifen. Er kann seine Wirksamkeit sehr schnell entfalten (vide supra unter 4), wie man es auch bei dem Milzfaktor festgestellt hat, wobei eine Wirkung entfaltet worden ist, auch wenn man schon eine Stunde nach der Bestrahlung der Milz entfernte. Es handelt sich bei der so ins Auge fallenden Zellvermehrung der heterologen und auch homologen Implantate in kausaler Sicht mehr oder weniger um einen Nebebefund. Toolan, Handler und anderen (120, 149) ist es nämlich gelungen, Krebsgewebe auf Meer-schweinchen und Ratten, die vorher mit Röntgenstrahlen oder Cortison behandelt wurden, zu transplantieren. Die Zellen haben sich vermehrt und könnten durch mehrere Generationen weiter übertragen werden. Dabei behielten sie alle ihre Eigenschaften, so daß man sie nach der Rücktransplantation auf die Menschen, die sich dafür freiwillig zur Verfügung gestellt haben, von dem ausgehenden Krebsgewebe weder histologisch noch immunologisch unterscheiden konnte. Man kann wohl diese erfolgreiche Transplantation der heterologen Gewebe auf die durch Röntgenstrahlen herbeigeführte herabgesetzte Abwehrkraft, die ja anderweitig auch der Cortisontherapie Grenzen setzt, zurückführen. Der Tatsache, daß man mit den lysierten Knochenmarkextraktionen keine Wirkung erzielen konnte, liegt wohl eine Zerstörung des Faktors durch die Lyse zugrunde.

Die von Bond und Cole entwickelte Hypothese, daß das Desoxyribonukleoprotein den Faktor, der die Restauration herbeiführt, darstellt, ist für das heterologe Material nicht anwendbar. Das weist darauf hin, daß ebenso wie der Bestrahlungssyndrom auch die Wiederherstellung ein sehr komplexer Vorgang ist mit mehreren kausaltherapeutischen Angriffspunkten. Man hat nämlich festgestellt, daß neben den Knochenmark- und Milzextrakten auch noch solche aus Leber und Thymusgewebe den Restaurationsprozeß beschleunigen können und daß man auch mit Plasma und einer Reihe chemischer Mittel bis zu einem gewissen Grad den wiederherstellenden Effekt erzielen kann.

### 3. Die Leber

#### a)    Bleischutz und Bleischutz + Cystein- und Cysteamingabe

Maisin fand (25), daß die mit  $\text{Fe}^{59}$  als Indikator geprüfte Erythropoese, die nach Bestrahlung ohne Schutz minimal ist, sich durch die Abschirmung der Leber sofort nach der Bestrahlung erholt. Weiter hat er festgestellt, daß nach Abdeckung der Leberregion SH-Substanzen (Cysteamin, Glutathion), auch nach der Bestrahlung verabreicht, einen Schutz aufweisen. Für den mittleren Dosisbereich (830 r) konnte das selbe auch Langendorff (146) feststellen. Kedrova (183) beobachtete schon eine Stunde nach der Bestrahlung mit 650 r im löslichen Lebereiweiß einen stark verminderten Gehalt an SH-Gruppen, der nach der Cystein-Behandlung, allerdings vor der Bestrahlung, weitaus nicht so signifikant war. Nachdem man durch Abdeckung der hinteren Extremität und Cysteamingabe die gleichen Ergebnisse erzielt, wie nach Leberabdeckung und Cysteamin, meint Langendorff (146), daß die SH-Substanzen einen Gewebefaktor beeinflussen, der nicht Leberspezifisch ist. Er muß aber auch anderer Natur sein als der Milzfaktor, da Jacobson (41) eine Steigerung der Schutzwirkung durch anschließende Cysteingabe bei Milzbleischutz nicht feststellen konnte.

#### b)    Leberzellensuspensionen

Jacobson gelang es weiter, die Überlebensrate röntgenbestrahlter Kaninchen (900 r) durch intravenöse Zellsuspension aus homogenisierter Leber von Mäuseembryonen oder Säuglingen, innerhalb 4 Stunden nach der Bestrahlung verabreicht, eindeutig zu erhöhen (149). Laccasagne bestrahlte weiße Ratten mit 750 r Totalbestrahlung und injizierte 4 - 18 Stunden nach der Bestrahlung intravenös oder intraperitoneal jeder Ratte 0,5 ml einer vom fetalen Lebergewebe gewonnenen Suspension. 1 ml der Suspension, die aseptisch bei 4 Grad C zubereitet wurde, enthielt 6 Mill. Zellen. Es stellte sich heraus, daß die intraperitoneale Injektion nicht so wirksam gewesen ist wie die intravenöse und daß das Lebergewebe von späten Entwicklungsstadien am wirksamsten ist (142).

#### c)    Leberhydrolysate

Mit Leberhydrolysaten kann man den gestörten Nukleinsäure- und Fermentstoffwechsel bei Leberaffektionen günstig beeinflussen. Die Wirksamkeit solcher, durch Aufspaltung von Leberhomogenaten gewonnenen Hydrolysate wird ihrem hohen Gehalt an Purinen und Pyrimidinen zugeschrieben, die als Bausteine des DNS des Zellplasma im Zellstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Um festzustellen, ob

Milz-(Hepasplen) oder Leberhydrolysate (Prohepar) auch auf die durch Röntgenstrahlen hervorgerufenen Veränderungen einen Einfluß ausüben, hat Maurer (130) Versuche mit vier Gruppen von Ratten, von denen die erste als Kontrolle diente, die zweite mit 400 r, die dritte mit 600 r und die vierte mit 800 r bestrahlt wurde, angestellt. Alle vier Gruppen, in je 2 - 3 Untergruppen geteilt, bekamen 0,2 ccm von Milz- bzw. Leberhydrolysat. Bis zum 11. Tag starben von der Gruppe 4, die 800 r bekam, 6 von 15 bei den mit Milzhydrolysat und 8 von 15 bei den mit Leberhydrolysat behandelten Tieren. Von den 15 nur bestrahlten Kontrollen starben 11 Tiere. Die Leukozytenzahl wird nicht so stark reduziert, so daß deren Kurve viel flacher verläuft, der Abfall der Erythrozyten- und Hämatokritwerte verläuft im Vergleich zu den nur bestrahlten Tieren ab 6. Tag wesentlich langsamer, fängt dann etwas eher an zu steigen und erreicht auch eher die Norm. Reticulozyten verschwinden nicht ganz und es kommt auch nicht zu so ausgeprägter Überschußbildung wie bei Kontrollen. Auch die strahleninduzierten Veränderungen der Serumweißkörper erfahren eine Abschwächung durch die Milz- und Leberhydrolysate, wobei es vermerkt sei, daß alle von den angeführten Veränderungen bei den mit Milzhydrolysaten behandelten Tieren ausgeprägter gewesen sind.

Normalerweise wird zugeführtes Adenin fast ausschließlich in die RNS eingebaut, bei den in der Regeneration sich befindenden Zellen dagegen ließ sich ein Einbau in die DNS feststellen. Für die Milz-DNS hat man festgestellt, daß da nach der Bestrahlung Adenin und Guanin zunehmen und Cytosin und Thymin abnehmen (169). Das Purin-Pyrimidin-Verhältnis steigt von 0,94 - 1,9 und kehrt innerhalb der Beobachtungszeit von 7 Tagen nicht zur Norm zurück. (Maurer (130) meint, daß Purin- und Pyrimidin-Körper womöglich auch beim Regenerationsstoffwechsel der strahlengeschädigten Gewebe wirksam werden und daß der geringe Unterschied zwischen der Milz- und Leberhydrolysatwirkung nicht mit dem Vorhandensein spezifischer Faktoren zusammenhängt, sondern daß die Wirksamkeit der Hydrolysate auf deren Gehalt an Purinen und Pyrimidinen beruht. Langendorff konnte an Hand der Versuche mit Ratten weder eine Erhöhung der Überlebensrate durch die der Bestrahlung nachfolgenden Prohepar- oder Hepasplen-Behandlung erzielen (143), noch mit der der Bestrahlung nachfolgenden Cystein-Applikation einen Schutz erreichen, wenn er die Leberbleiabschirmung durch die Verabreichung dieser Präparate ersetzte (146)

#### 4. Die Thymusdrüse

Cole hat festgestellt, daß Thymusextrakte nur im Bereich der LD 50 eine bestimmte Wirkung entfalten. Comsa (152) hat infantile männliche Meerschweinchen aus einem Inzuchtstamm mit 300 r bestrahlt und einem Teil 24 Stunden nach der Be-

strahlung und dann täglich einen hochgereinigten Thymusextrakt subcutan verabreicht. Es ergab sich ein deutlicher Einfluß auf die Sterblichkeit. Von 76 unbehandelten Tieren starben 36, von 44 behandelten nur 4. Sämtliche Bestrahlungsfolgen (Anregung der Schilddrüse, Verödung der Thymus, Nebennierenveränderungen) klangen bei den behandelten Tieren auffallend schnell ab. Der Einfluß des Thymusextraktes macht sich erst nach einer Latenzzeit bemerkbar, während in der Anfangsperiode die behandelten und unbehandelten Tiere nicht unterschieden werden können. Insgesamt verkürzt der Thymusextrakt die Regenerationsperiode deutlich. Normalerweise ruft der Thymusextrakt bei den nicht bestrahlten Tieren ein beschleunigtes Wachstum hervor, weiter eine verzögerte Geschlechtsreife, Ruhigstellung der Schilddrüse, einen Anstieg der Ascorbinsäure und des Cholesteringehalts der NNR. Bei den bestrahlten Tieren kommt es zwar zu einem beschleunigten Anstieg auf das normale Niveau, dann aber erst nach 20 Tagen fortgesetzter Behandlung zum Anstieg auf übernormale Werte. Später wurden diese Versuche noch einmal reproduziert (175). Es wurde erneut festgestellt, daß Thymusextrakte die durch Strahlen gesetzten Schäden nicht verhindern können, wohl aber eine Beschleunigung der reparativen Prozesse bewirken.

## 5. Blut, Plasma, Serum, Lymphe

Stohlmann und Brecher berichteten, daß Injektionen von Plasma anämischer Ratten eine, bei subletal bestrahlten Tieren, signifikante Besserung der Erythropoese, gemessen am Einbau von  $\text{Fe}^{59}$ , bewirken. Dieser Faktor im Plasma anämischer Ratten war nicht dialysabel und befand sich nicht in der überstehenden Flüssigkeit nach der Hitzefällung des Proteins (22). Unbestrahltes Hundeserum, allerdings wenige Minuten vor der Bestrahlung den Mäusen gegeben, reduziert die Mortalität (126). Graham (125) fand eine wiederherstellende Wirkung auch bei Pferdeserum, wenn es vor der Bestrahlung verabreicht worden ist. Nach Linman, Bethel und Tascott (176) vermögen sogar proteinfreie Extrakte von Kaninchen, die durch Phenilhydrazin anämisch gemacht worden sind, in Ratten die Erythropoese anzuregen. Auch eine vorherige Röntgenganzkörperbestrahlung vermag die Bildung eines die Erythropoese anregenden Stoffes nicht zu verhindern. In allen Fällen kommt es bei injizierten Ratten zur Erythrozytose, Reticulozytose und einer vermehrten erythropoetischen Aktivität des Knochenmarkes. Dieser Faktor dürfte mit dem von Stohlmann und Brecher nicht identisch sein. Es ist wahrscheinlich, daß er nicht im hämatopoetischen oder einem anderen strahlenempfindlichen Gewebe gebildet wird.

Erfolgreich hat sich eine Transfusion von leukämoidem Blut von Tumor tragenden Mäusen auf röntgenbestrahlte Mäuse erwiesen (151). Die Wirkung ist etwa zu ver-

gleichen mit der Übertragung von Knochenmark oder Milz auf die bestrahlten Tiere oder mit Parabiose nach der Bestrahlung. (Ratten können eine sonst tödliche Dosis von 700 r überleben, wenn sie mit nicht bestrahlten jungen Ratten in Parabiose stehen. Sie zeigen dann eine beschleunigte Blutbildung (145).

Nach Ansicht von Yaoi, Kimura und Kyu (174) ist die Erholung der Knochenmarksfunktion nach 700 r Totalbestrahlung durch die Behandlung mit Vaccine Lymphe stark angeregt worden. Besonders der Leukozytenanstieg zeigt bei behandelten Tieren vom 8. Tag an eine ganz eindeutig steilere Linie als sonst nicht behandelten Tieren. Ob es sich dabei um eine Neutralisation eines durch die Bestrahlung hervorgerufenen Toxins oder um humorale Faktoren handelt, ist nicht entschieden.

Blut, das zur Durchströmung isolierter Hundemilze verwandt worden ist, hat keinerlei Wirkung auf bestrahlte Mäuse, obwohl unbestrahtes Serum von normalen Hunden die Überlebensrate zu beeinflussen im Stande ist (126). Allen (150) dagegen konnte mit Blut, das er nach Durchströmung der Milz entnommen hat, einen guten Schutz erzielen. Er hat hierzu aus dem distalen Stumpf der durchgetrennten Milzgefäße von Kaninchen Blut in zwei Fraktionen entnommen und zellfrei zentrifugiert. Je einer Gruppe wurde die zuerst gewonnene Fraktion A und die anschließend gewonnene Fraktion B nach der Bestrahlung mit 1.000 r injiziert (intraperitoneal). Es wurde ein signifikanter Schutz festgestellt, indem in der mit der Fraktion A behandelten Gruppe 24 % der Tiere die 30 Tage Beobachtungszeit überlebten. Von den mit Fraktion B behandelten Tieren überlebten 18 % gegenüber von 4 % der Kontrollen. Es wird daraus gefolgert, daß sich in der Plasmafraktion des Milzvenenblutes ein Stoff befindet, der eine wiederherstellende Wirkung besitzt. Goldfeder und Clarke (163) konnten weiter zeigen, daß die Überlebenszeit bei den Mäusen, die mit 700 r bestrahlt worden sind, durch Applikation von proteinfreien Präparationen von Kalbsmilzen signifikant verlängert wurde. Nach dem Gesagten ist wahrscheinlich, daß die Milz sehr verschiedene Faktoren in sich birgt, die im Stande sind, das Bestrahlungssyndrom und seinen Ausgang zu beeinflussen.

Bei der wiederherstellenden Wirkung der Sera handelt es sich dort, wo eine Förderung der Hämatopoese nicht festzustellen war, wahrscheinlich um eine bactericide Wirkung des Properidins. Properidin ist ein hochmolekulares Euglobulin. Es ist für die Bactericidie der frischen Sera verantwortlich und stellt einen der humoralen Träger der unspezifischen Resistenz dar. Es nimmt nach der Totalbestrahlung der Ratten mit 500 r ab. Drei Tage nach der Bestrahlung ist Properidin auf die Hälfte, nach 8 Tagen auf ein Drittel der Norm abgesunken und steigt erst nach 14 Tagen wieder an. Es kann sein, daß diesem Abfall ein erhöhter Verbrauch zugrunde liegt (181) (s. S. 13 ).

## BB. Chemische Mittel

### 1. Tryptamin, Oxytryptamin, Benzidrin

Im Verlauf des akuten Bestrahlungssyndroms sieht man besonders in den ersten 10 - 14 Tagen eine auffallende Apathie, die nicht auf das Versagen der Organe allein zurückzuführen ist. Das weist vielmehr auf die Beteiligung des ZNS hin. Für Therapie kämen zentrale Analeptika in Frage. Nach Langendorff haben sich neben Tryptamin noch Oxytryptamin und Benzidrin als wirksam erwiesen. L-d-Ephedrin und Cardiazol waren wirkungslos (131, 146). Hierfür wird ein besonderer zentralnervöser Mechanismus verantwortlich gemacht, wobei aber die periphere Wirkung ebenfalls berücksichtigt werden müsse, da sicher auch der Beeinflussung der Beziehung Hypophyse-NNR eine Rolle zukommt (154).

### 2. Pendiomid, Tetraäthylamoniumchlorid, Buscopan, Penthonium und Megaphen

Von Graul (137) wurde eine Reihe von Ganglienblockern untersucht. Pendiomid, Tetraäthylamoniumchlorid, Buscopan, Penthonium und Megaphen wurden Mäusen entweder vor oder auch über verschiedene Zeitabschnitte nach der Bestrahlung appliziert. Obwohl überzeugende prophylaktische und therapeutische Erfolge nicht feststellbar waren, scheinen diese Pharmaka doch den Gesamtverlauf des Bestrahlungssyndroms zu beeinflussen, wie man es aus einer Verzögerung der Absterbeordnung bei Pendiomid, Buscopan und Megaphen erkennen kann.

### 3. Carnigen, Elpimed, Echinacin, Esberitox, Antastil-Kalzium und Zentramin

Graul und Hess (127) haben weiter eine Reihe von Pharmaka, denen ein RES-aktivierender Effekt oder ein Einfluß auf das Gefäßsystem zugesprochen wird, auf ihre Wirksamkeit bei der Applikation nach der Bestrahlung untersucht.

#### a) Carnigen:

Es enthält neben einem Adrenalin-Abkömmling nukleosidhaltige Extraktstoffe aus Warmblüterorganen mit konstantem Adenosingehalt.

#### b) Elpimed:

Es soll ein spezifisch behandeltes Extrakt aus tierischem Blut sein, das durch oxydoreduktive Eigenschaften die vegetativen Funktionen zu regeln im Stande ist.

c) Echinacin:

Vollextrakt aus *Echinacea purpurea*, das pyrogen wirkt und außerdem durch Reizung der NNR Wirkungsparallelen zu den NNR-Hormonen zeigen soll. Alle drei Substanzen erwiesen sich als wirkungslos.

d) Esberitox:

Ihm wird eine günstige Wirkung auf die Abwehrkräfte des Organismus durch eine RES-Aktivierung zugesprochen. Die mit 1,0 mg pro Gramm Maus behandelten Tiere überlebten die 30 Tage Beobachtungszeit zu 25 %, im Gegensatz zu 5 % der Kontrollen, bei einer Dosis von 500 r Ganzkörperbestrahlung.

e) Antastil-Kalzium und Zentramin:

Hier soll die gefäßabdichtende Wirkung im Vordergrund stehen. Mit beiden Substanzen erzielte man einen statistisch gesicherten Effekt (40 % gegenüber 5 % der Kontrollen), wobei die Zentraminwirkung eine ausgesprochene Dosisabhängigkeit zeigte. Zum Bild des Bestrahlungssyndroms gehört nämlich auch eine erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit, die dann als Späterscheinung noch mit Veränderungen des Endothels und anderer Wandschichten kombiniert wird (182).

Ellinger (164) hat Tieren, die mit  $LD_{97/15}$  bestrahlt worden sind, Vitamin K verabreicht. Er hat in diesem Dosisbereich keinen Schutzeffekt gesehen. Die histologischen Untersuchungen zeigten aber, daß durch Vitamin-K-Gabe die innere Blutungsneigung herabgesetzt wird. Bei den niedrigeren Dosen fanden sich auch kaum gastrointestinale Blutungen. Ebenso wurden die fettigen Veränderungen in der Leber nach der Bestrahlung durch Vit.-K-Gaben in den niedrigeren Dosisbereichen vermindert.

#### 4. Vit. B<sub>12</sub>, Zymosan

Carter (76) hat den Einfluß von Vit. B<sub>12</sub> auf die, durch die Strahlen bedingte Leukopenie studiert. Vit. B<sub>12</sub> ist Coenzym der Thymin in Thymidin überführt. Ratten wurden bestrahlt und einem Teil wurde Vit. B<sub>12</sub> injiziert, doch es hat sich kein Unterschied in der Überlebensrate der bestrahlten und injizierten und der nur bestrahlten Ratten ergeben.

Haley und Mitarbeiter (121) haben an 600 männlichen Mäusen die Frage nach der Wirkung des Hefe-Zymosans bei letal bestrahlten Tieren geprüft. Die Verabreichung des Zymosans erfolgte sowohl bis zum 14. Tag vor der Bestrahlung als auch bis zum 7. Tag nach der Bestrahlung entweder i.v. oder i.p. Es war jedoch keine Wirkung zu beobachten.

## 5. Mesakton

Mesakton ist ein, das Mesenchym anregender Organextrakt, der, vor der Bestrahlung injiziert, um den Strahlenkater zu beeinflussen, gute Erfolge aufwies. In dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob Mesakton seine Wirkung noch entfalten kann, wenn man es nach der Bestrahlung verabreicht. Dem eigentlichen Versuch ist die Prüfung vorangegangen, in welchen Dosen Mesakton und dessen baktericid wirkender Bestandteil Nipagin von den Versuchstieren vertragen wird. Jeweils zwei 14 - 17 g schwere Mäuse wurden 0,5 ccm, 1 ccm, 1,5 ccm, 2,0 ccm und 2,5 ccm Mesaktion intraperitoneal gespritzt. Mäuse, die 0,5 ccm und 1,0 ccm bekamen, blieben am Leben, nicht dagegen die, denen höhere Dosen verabreicht worden sind. Ebenso wird Nipagin bis zu 1,0 ccm vertragen. Eine wiederholte Einspritzung von Mesakton ist genau so gut vertragen worden wie die erste.

Weiter wurden die Versuche an 150 - 250 g schweren Ratten beider Geschlechter durchgeführt. Männliche und weibliche Tiere wurden in den Versuchen nicht getrennt, da nach Langendorff (148) bei den Ratten eine verschiedene Sensibilität gegenüber den Strahlen zwischen den beiden Geschlechtern nicht besteht. Die Tiere stammen von instituteigenem Inzuchtstamm. Sie wurden vor den Versuchen in gemeinsamen Käfigen, während der Versuche in großen Bechergläsern in Gruppen zu 10 Stück gehalten. Sie bekamen vor und während der Versuche die gleiche Nahrung, die aus Brot, Getreide und Küchenabfällen bestand. Frisches Wasser wurde täglich in besonderen Rattentrinkgläsern gegeben.

Bestrahlt wurden die Ratten in einer Kiste zu jeweils 10 Stück. Sie bekamen in dem Hauptversuch, für den 60 Ratten verwendet worden sind, eine Dose von 1.000 r als einmalige Ganzkörperbestrahlung.

Mesakton ist vier Tage bis drei Stunden vor der Bestrahlung und eine halbe Stunde nach der Bestrahlung und in einer anderen Gruppe nur nach der Bestrahlung (eine halbe Stunde ebenfalls) subcutan gespritzt worden (0,5 - 1,0 ccm). Es hat sich jedoch aus den Versuchen kein Einfluß auf die Überlebensrate ergeben. Von den Versuchstieren waren alle innerhalb von 8 - 14 Tagen zugrunde gegangen. In einer dritten Gruppe, die Mesakton nur vor der Bestrahlung (1,0 ccm 2 Tage + 1,0 ccm 5 Stunden vor der Bestrahlung) gespritzt bekommen hat, überlebten allerdings von 10 Ratten zwei die 30 Tage Beobachtungszeit nach einer Belastung mit 1.000 r Ganzkörperbestrahlung. Es scheint, daß Mesakton, vor der Bestrahlung verabreicht, die Tiere strahlenresistenter macht. Es ist auch möglich, daß Mesakton, nach der Bestrahlung verabreicht, noch eine Wirkung

entfalten kann, wenn man mit Dosen, die unter der ALD liegen, bestrahlt hätte, Man könnte aber das nur auf Grund sehr großer Tierzahl feststellen.

## KRITIK DER METHODE

Darüber, mit welchen Bestrahlungsdosen man bei den Versuchen arbeiten soll, sind die Meinungen geteilt. Nach Bacq und Hervé haben die Versuche mit schützenden oder wiederherstellenden Substanzen nur dann einen Sinn, wenn sie im absolut letalen Bereich durchgeführt worden sind, da unterhalb dieses Bereiches die Streubreite der Versuchsergebnisse zu groß ist, um zu einigermaßen gesicherten Aussagen zu gelangen. Sie halten die statistische Sicherung der bei derartigen Versuchen erzielten Ergebnisse nicht für unbedingt notwendig. Dieser Meinung schließt sich auch Becher an, nachdem es ihm die von Burger im Bereich unter der ALD durchgeführten Versuche mit Periston nicht zu reproduzieren gelungen ist.

Burger hat beobachtet, daß Injektionen von Periston N die LD 50 auf 7 herabsetzen. Nachdem man beobachtet hat, daß der Urin der mit Periston behandelten bestrahlten Ratten giftiger ist als der Kontrollen, hat man angenommen, daß die toxischen Zerfallsprodukte an Periston gebunden werden und so leichter zur Ausscheidung gelangen. Becher meint, daß die Nichtreproduzierbarkeit in diesem Fall auf die biologische Variabilität, die bei den Versuchen mit ionisierenden Strahlen vor allem sehr groß ist, und die Variabilität, mit der man in der Physiologie oder Pharmakologie gerechnet hat, weit überschreitet, zurückzuführen ist. Zweitens aber evtl. auch auf die Tatsache, daß die Versuche im Bereich von LD 50 durchgeführt worden sind, wo die Verhältnisse noch sehr unübersichtlich sind (138).

Auch Graul und Hess (127) haben die Versuche im Bereich der LD 100 durchgeführt, weil sie auf dem Standpunkt stehen, man müsse an ein für die Praxis in Frage kommendes Pharmakon möglichst hohe Forderungen stellen; denn im Falle einer plötzlichen Massenbestrahlung können Dosen ionisierender Strahlen bei der Erzeugung akuter Strahlensyndrome wirksam werden, die ein Vielfaches der LD 100 vertragen.

Demgegenüber behauptet Langendorff auf Grund der bisherigen Erfahrungen, daß eine Reproduzierbarkeit der Versuche auch im Bereich unterhalb der ALD gesichert ist, wenn die Versuche mit genügend großem Material durchgeführt worden sind. Dieser Bereich sei sogar noch aufschlußreicher und interessanter aus folgenden Gründen:

1. wird man hier bei Anwendung eines schutzwirksamen Stoffes eher mit einer ausreichenden Erholung der Resistenz des bestrahlten Organismus und dem Vermeiden der Spätschäden rechnen können, als bei absolut letalen Dosen (92). Hier sei erwähnt, daß Graul und Hess (127) mit Pendiomid, das im Bereich der LD 100 unwirksam gewesen ist, im Bereich LD 50 einen guten Effekt erzielen;
2. werden, meint Langendorff im Gegensatz zu Graul, in diesem mittleren letalen Bereich die meisten Schäden beim Menschen zu erwarten sein.

Bei widersprechenden Versuchen und vor allem bei einem nur mäßig ausgeprägten Effekt muß eine hinreichend große Tierzahl gewählt werden. Langendorff hält diesbezüglich ein Kollektiv von 40 Tieren als die untere Grenze (92).

Langendorff verlangt weiter eine Ermittlung der Wirksamkeit im gesamten mittleren letalen Dosenbereich. Man könne sich nämlich dann erst ein klares Bild von der Wirksamkeit eines Schutzkörpers machen, wenn wir die Abhängigkeit seiner Wirkung von der Strahlendosis kennen. Dosiswirkungskurve erscheint ihm unerlässlich. Patt konnte auf diese Weise zeigen, daß beim Cystein der Dosisreduktionsfaktor im Bereich zwischen 100 r und 1.000 r von der verabreichten Strahlendosis unabhängig ist. Versuche mit Cystein, von Langendorff durchgeführt, haben gleiche Resultate ergeben. Die Aufnahme von Dosiswirkungskurven setzt Verwendung eines sehr umfangreichen Tiermaterials voraus. Bei 50 Tieren pro Kurvenpunkt beträgt der Fehlerbereich  $\pm 15\%$ , ausgedrückt im Absolutprozent der Absterberate. Erst bei einem Kollektiv von mehr als 100 Tieren kann mit einer wesentlich geringeren Fehlerbreite gerechnet werden.

Um die Frage, ob die mittlere Überlebenszeit als Kriterium für die Wirksamkeit einer Schutzsubstanz verwendbar ist, zu klären, hat Langendorff Gruppen von Mäusen bestrahlt. Es hat sich gezeigt, daß die mittlere Überlebensdauer von der Dosis unabhängig ist und sich bei den mit Schutzstoffen behandelten Tieren mit der mittleren Überlebensdauer der Kontrollen deckt (134). Beim Tryptamin allerdings kommt es, obwohl es zu den Aminen gehört, von denen Langendorff festgestellt hat, daß sie keine Schutzwirkung aufweisen, zu einer Verschiebung der mittleren Überlebensdauer nach rechts (4). Sie wird von  $8,8 \pm 2,5$  auf  $18,6 \pm 4,9$  Tage bei den mit Tryptamin behandelten Tieren erhöht. Ähnlich verhält es sich auch alpha-Alanin. Auf Grund des Verhaltens von Tryptamin und alpha-Alanins ist Langendorff der Auffassung, daß die mittlere Überlebensdauer noch bestimmte Aufschlüsse bringen könnte.

Bei der Prüfung der Ganglienblocker hat Graul (137) bei Pendiomid eine Verschiebung der zeitlichen Absterbeordnung festgestellt. Dazu meint Langendorff (131), daß die ganglienblockierenden Pharmaka nur auf den Darm einen Einfluß ausüben und deswegen könne eine Änderung nur in der Absterbeordnung erzielt werden, nicht aber in der Überlebensquote. Die Darmsymptome gehören zu den am frühesten auftretenden. Wenn die Tiere über diese Zeit durch entsprechende Pharmaka gebracht werden, wird schon eine Verschiebung der mittleren Überlebensrate erzielt. Dabei muß die Mortalitätsrate nicht beeinflußt werden; denn die Tiere könnten trotzdem noch an der Knochenmarkinsuffizienz zugrunde gehen.

Unsere Versuche sind im absolut tödlichen Dosenbereich durchgeführt worden, was unter den gegebenen Bedingungen das einzig Mögliche war, weil ja nach Langendorff bei einer Belastung mit Dosen weniger als LD 100 wegen der großen Streubreite in diesem Bereich Kollektive von mindestens 40 Tieren pro Kurvenpunkt genommen werden müssen. Dabei mußte natürlich in Kauf genommen werden, daß die im subletalen Bereich evtl. vorhandene Wirkungspotenz nicht erfaßt worden ist.

## CC. Winterschlaf

Einen Schutzeffekt konnte man auch erzielen, wenn man die Tiere in Winterschlaf versetzte. Bei den männlichen und weiblichen Ziesel konnte man diesen durch Aufenthalt im Raum von 5 Grad C für 1-2 Tage ohne Wasser und Futter herbeiführen. Anschließend bekamen die Tiere bei der selben Temperatur 800 r Ganzkörperbestrahlung. Die Kontrollen gingen bei dieser Dose alle zugrunde innerhalb von 30 Tagen. Die primären Reaktionen am hämatopoetischen System sind bei den im Winterschlaf bestrahlten Tieren und den Kontrollen gleich. Dies betrifft sowohl die Art als auch die Ausdehnung der Schädigung. Später jedoch tritt bei den im Winterschlaf bestrahlten Tieren Leukopenie nicht auf. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß im Knochenmark, wo die Zellregeneration im Winterschlaf stark herabgesetzt ist, die reifen Leukozyten und Erythrozyten in größerem Ausmaß erhalten bleiben. Weiter wird das Wachstum pathogener Keime durch die tieferen Temperaturen gehemmt, so daß die Infektionen und Bakteriämien nicht dieses Ausmaß annehmen (157).

Krake und Mitarb. (159) haben wiederum an Siebenschläfern, die während des Winterschlafes mit 700 r bestrahlt worden sind, gezeigt, daß der Strahlenschaden bis zu 3 Wochen latent vorhanden ist, wenn die Tiere während dieser Zeit

im hibernisierten Zustand verbleiben. Erst nach dem Erwachen wird die Strahlenreaktion manifest, und die Tiere starben an den Folgen der Bestrahlung, als ob diese zum Zeitpunkt des Erwachens stattgefunden hätte. Verabfolgt man nun den Siebenschläfern bei der Rückkehr in den wachen Zustand, also 3 Wochen nach der Bestrahlung Cystein, so zeigt sich überraschenderweise ein eindeutiger Schutzeffekt.

Weiter wurden trockene Samen von *Vicia Faba* mit 3.000 r bestrahlt und anschließend für 2 Stunden in die Cronesche Lösung der teils Cystein, teils Cysteamin beigemischt war, gesetzt. Nach der Auskeimung in der reinen Nährlösung zeigte sich, daß die nachträgliche Zufuhr von Cystein oder Cysteamin die auf die Hälfte des normalen Wertes reduzierten Mitoseraten wieder zu normalisieren vermag. Diese Versuche zeigen, daß die bei dem ruhenden Stoffwechsel induzierte und latent vorhandene Strahlenschädigung offensichtlich reversibel ist.

Park (172) berichtet über eine Nachbehandlung von bestrahlten Polypen mit  $\text{MgSO}_4$  bzw. Glutathion. Bestrahlt wurden die Tiere mit 2.500 bzw. 4.500 r bei einer Temperatur von 2 Grad C. Die Tiere, die sich in  $\text{MgSO}_4$ -Lösung befanden, haben die Bestrahlung in höherem Maße überlebt.

### III. ABGEÄNDERTE WIRKUNG DER MEDIKAMENTE NACH DER BESTRAHLUNG UND BEEINFLUSSBARKEIT DER GENE

Am Ende seien noch zwei Punkte hervorgehoben, die mehr oder weniger mit dem chemischen und biologischen Strahlenschutz im Zusammenhang stehen. Das ist 1. die Frage nach der Verträglichkeit bzw. abgeänderten Wirkung der Medikamente allgemein nach der Bestrahlung beim Tier und Mensch und 2. die Beeinflussbarkeit der Gene und evtl. Möglichkeit einer medikamentösen Wiederherstellung ihrer Schädigung.

1. Die Frage nach evtl. anders gearteten Arzneimittelreaktionen im bestrahlten Organismus hat für die Therapie der Strahlengeschädigten gerade vorrangige Bedeutung, wenn, z.B., nach einem Strahlenunfall, der häufig ja kein isoliertes Ereignis darstellt (Hitze, Druckwirkung) für die Operationen ein geeignetes Narkotikum oder bei schweren Schmerzzuständen ein geeignetes Analgetikum erforderlich wird. Langendorff hat Narkotika und Analgetika geprüft und eine eindeutige Sensibilisierung der Maus durch Äther festgestellt. Durch kombinierte Megaphen-Äthernarkose, wobei man so tiefe Narkose erzielte, wurde dagegen keine Sensibilisierung hervorgerufen. Weiter wurde noch schlechte Verträglichkeit von Pentothal, Cyclopropan, Thiopental und der Thiobarbiturate festgestellt. Dagegen wurde Kombination Chlorpromazin-Barbiturat sehr gut vertragen. Langendorff empfiehlt also für die Narkose bei einem gleichzeitigen Strahlenschaden Chlorpromazin bzw. den Winterschlaf zu wählen. Auf Grund der Schädlichkeit der Barbiturate für die Leber kommt Langendorff zu der Überzeugung, daß die durch die Strahlen geschädigte Leber diese zusätzliche Belastung nicht mehr tragen kann. Ähnlichen Mechanismus stellt er sich bei der Chloroform- und Äther-Sensibilisierung vor (131). Andererseits haben Friedenwald und Siegelmann (135) nach der Bestrahlung eine verstärkte Schädigung der Mitose-tätigkeit festgestellt, wenn die Tiere gleichzeitig Äther-Urethan oder Urethan-Atropin-Narkose erhalten haben. Das weist auf zusätzliche Störung im Nukleoproteinstoffwechsel durch die Narkotika hin. Zahutinskij (182) weist darauf hin, daß noch lange nach einer kurz oder lange dauernden Körperbestrahlung eine veränderte Reagibilität des Organismus gegenüber äußerer Reize oder zusätzliche physiologische Belastungen bestehen kann. So ist u.a. die Empfindlichkeit gegenüber Coffein, Brom, Adrenalin, Atophan, Chinin, Zyankali und Strichnin erhöht und nach einer chronischen Strahlenbelastung, die zu keiner Veränderung des Blutbildes führt, kann Schwangerschaft Blutveränderungen auslösen, die für Strahlenkrankheiten charakteristisch sind.

2. Indifferenzdosis nannte man die Strahlenmenge, für die man meinte, daß sie nicht im Stande ist, im Körper Veränderungen zu setzen. In der Mitte der 20er Jahre wurde jedoch von Mueller an der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* die Fähigkeit der ionisierenden Strahlen entdeckt, Erbveränderungen hervorzurufen. Die Entdeckung der positiven Mutationen hat in der landwirtschaftlichen Züchtungsforschung schon zu schönen Erfolgen geführt. Die Erziehung frühreifer Getreidesorten, die Erhöhung der Pilzresistenz bei bestimmten Nutzpflanzen, die Vermehrung des Eiweißes und Fettgehaltes in Samen, stellen Beispiele dieser erfolgreichen Arbeit dar (28). Beim Menschen wird jedoch der normale Chromosomensatz als der günstigste angesehen, man kann also bei dessen Veränderungen nur von einer Schädigung sprechen. Insofern ist jede Gonadenbelastung durch die Strahlen zu vermeiden. Da aber das heutzutage nicht möglich ist, hat man für die, der Umgebungsstrahlung zusätzliche Strahlenbelastung höchstzulässige Dosis festgesetzt. Vom genetischen Standpunkt wurde eine Verdoppelung der spontanen Mutationsrate als das Höchsttragbare angesehen und geschätzt, daß es zu dieser Verdoppelung bei ungefähr 40 - 50 r kommt (161). Auch von der Internationalen Kommission für Strahlenschutz wurde die Generations- bzw. Duplikationsdosis auf 50 r festgelegt (162). Diese Grenze kann aber entweder durch Unfall, oder vorsätzlich bei Atombombenexplosionen überschritten werden. Die Frage nach der Wiederherstellung der Gene, die in diesem Fall akut wird, läßt nicht viel Hoffnung übrig. Hier versagen alle chemischen Mittel. Sie verhindern nicht einmal das Auftreten der Strahlen-carcinome. Mit biologischen Mitteln, wie Milzimplantationen und Bluttransfusionen konnte man dagegen die Entwicklung der Leukämien bis zu einem gewissen Grad herabsetzen (156). Man kann sich das mit der Desoxyribonukleoproteinhypothese von Cole erklären. An den Gonaden sind jedoch die Verhältnisse weit komplizierter, so daß eine Möglichkeit der Wiederherstellung hier nicht wahrscheinlich ist. Es muß der Natur überlassen werden, die dominanten Erbveränderungen zu eliminieren. Die rezessiven Veränderungen allerdings werden weiter getragen und darin vor allem steckt die Gefahr.

Die Gefährdung der Menschheit ist zur Zeit jedoch noch nicht beunruhigend. Nach dem Bericht der Medical Research Council in London wenigstens kommt der größte Teil der Belastung der Menschheit auf die medizinische Anwendung der Strahlen, der Anteil von "Fall out" nach Atombombenexplosionen macht dagegen kaum etwas mehr aus, als die Belastung durch die Leuchtziffern an den Armbanduhren (161). Eine Gefährdung in der Zukunft kann sich ergeben durch sich im Knochenmark allmählich akumulierendes Sr<sup>90</sup>

und der damit gegebenen Belastung von innen. Holthusen meint dazu, daß sich daraus nur somatische Schäden entwickeln können, da  $\text{Sr}^{90}$ , der Betastrahler ist mit Reichweite der Strahlen von einigen mm, von Knochen aus die Gonaden nicht schädigen kann, in Gonaden selbst aber nicht liegen bleiben kann.

Die immer breiteren Schichten, die mit Strahlen in Reaktoren usw. zu tun haben, können durch gut ausgearbeitete Kontrollsysteme vor einer Schädigung bewahrt werden, wie, z.B. die Erfahrungen auf der Nautilus, dem amerikanischen Unterseeboot auf Atomtrieb zeigten (160). Obwohl sich die Menschen hier innerhalb eines geschlossenen Luftsystems in unmittelbarer Nähe des Reaktors befanden, wurden sie, wenn die Nautilus untertauchte, geringeren Strahlenbelastungen ausgesetzt, als wenn sie sich auf der Küste befänden, da durch die Wasserschicht die kosmischen Strahlen abgefangen worden sind, und die Ausstrahlungen vom Reaktor in die Mannschaftsräume praktisch gleich null waren.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein mesenchymanregendes Organextrakt, Mesakton, unter Beobachtung der Überlebensrate auf seine Wirkung bei der Applikation vor und nach der Bestrahlung getestet. Es hat sich dabei herausgestellt, daß es bei einer Belastung von 1.000 r Ganzkörperbestrahlung, nach der Bestrahlung verabreicht, keine restaurierende Wirkung entfalten kann, dagegen aber offenbar einen Schutz bei der Applikation vor der Bestrahlung aufweist. Es sei vermerkt, daß die eventuell im subletalen Bereich vorhandene Wirkungspotenz durch die in unseren Versuchen angewandte absolut letale Dosis nicht erfaßt worden ist.

Im literarischen Teil wurde ein Überblick über die auf diesem Gebiet veröffentlichten Arbeiten gegeben, wobei besonderes Interesse denjenigen Veröffentlichungen galt, die sich mit grundlegenden Fragen des Wirkungsmechanismus der Wiederherstellung nach der Bestrahlung beschäftigen. Einleitend wurden derzeit gültige Ansichten über biochemische, histologische und anatomische Veränderungen dargelegt, sowie Theorien besprochen, die sich bemühen, den Ablauf zu diesen Veränderungen zu erklären. Weiter wurden Mittel ins Auge gefaßt durch deren Applikation nach der Bestrahlung man eine Wiederherstellung erzielen konnte. Milz, Leber, Knochenmark, Thymus, also Organe, die reich an RES sind, haben da vorrangige Bedeutung. Humorale und zelluläre Hypothesen wurden näher besprochen. Die Auffassung, daß der Faktor, der die Wiederherstellung herbeiführt, an die intakten Zellen gebunden sei, scheint nicht richtig

zu sein. Der wiederherstellende Faktor ist vielmehr humoraler Natur. Abschließend wurde noch auf abgeänderte Wirkung der Medikamente nach der Bestrahlung hingewiesen und die Beeinflußbarkeit der Gene durch die Strahlen kurz besprochen.

## LITERATUR

1. Ellinger: Die Histaminhypothese der biologischen Strahlenwirkungen. Schweiz. Med. Wschr. 81, 1951, 61
2. Forfota und Karady: Strahlenth. 59, 1937, 258 u. 643;
3. Hoffmann, Kepp und Mitarb.: Über die Wirkungsmechanismen des Cytosins bei seiner Anwendung im aktiven Strahlenschutz. Strahlenth. 96, 1955, S. 1;
4. Langendorff u. Koch: Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. Haben Amine eine Schutzwirkung? Strahlenth. 98, 1955, 245;
5. Langendorff: Oxydoreduktive Vorgänge beim Strahlenschaden und ihre Bedeutung für den Strahlenschutz. Strahlenth. 97, 1955, 18;
6. Limperos
7. Forsberg: Some Remarks on chemical Protection against ionising Radiation. Acta Radiol. 41, 1954, 56;
8. Bacq: Some Remarks on chemical Protection against Ionising Radiation. Acta Radiol. 41, 1954, 59;
9. Latarjet u. Gray: Definition of the Terms "Protection" and "Restauration" Acta Radiol! 41, 1954, 61;
10. Conditions which effect the biologic Damage resulting from Exposure to ionising Radiation. Acta Radiol. 41, 1954, 63;
11. Rajewsky: The limit of the Target Theory of the biological Action of Radiation. Brit. J. of Radiol. 25, 1952, 550;
12. Patt: Effect of X Rays on Thymozyts and its Modification by Cystein. Proc. Soc. Exper. & Biol. & Med. 80, 1952, 92;
13. Latarjet: Spontaneous and induced Cellrestorations after Treatment with ionising and non ionising Radiations. Acta Radiol. 41, 1954, 84;

14. Dulbecco: Reactivation of ultraviolet inactivated Bacteriophag by visible Light, Nature, London, 163, 1949, 949;
15. Devih, Loth: The Effect of Cysteamin, Cystamin and Hypoxia on Mortality and Bonmarrow Chromossomaberrations in Mice after total Body Rtg. Irradiation. Acta. Radiol. 44, 1955, 243;
16. Kepp: Grundlagen der Strahlentherapie.
17. Rajewsky: Bestrahlung von weißen Mäusen mit hohen Dosen von Rtg.-Strahlen. Strahlenther. 95, 1954, 513;
18. Peter. Variationsstatistische Untersuchungen über das Auftreten von Vakuolen in den Nukleolen von Hühnerherzfibroblasten in vitro nach der Einwirkung von Rtg.-Strahlen, Megaphen und Kälte;
19. Winkler, Paschke: Serumeiweiß Veränderungen nach Röntgenganzbestrahlung in Abhängigkeit von der applizierten Dosis. Papierelektrophorese Untersuchungen an Ratten, Klin. Wschr. 1955, 1011;
20. Höhneg. A. Kunkel: Die Serumeiweißkörper der Ratte nach Röntgenganzbestrahlung mit 30000 r Klin. Wschr. 1955, 284;
21. J. Baum, J. Kimeldorf, E. Jacobson: Effect of repetitiv exposures to gama Rays on the Haematopoetic system of Rat. Blood, 10, 926, 1955;
22. F. Stahlmann, G. Brecher: Stimulation of the Erythropoesis in sublethaly irradiated Rat by a plasma faktor. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91, 1956, 1;
23. K. Fleming: Schutz vor Röntgenhämolysse, Naturwiss. 43, 1956;
24. N. Swift, S. T. Taketa, V. P. Bond: Efficacy of haematopoetic protective procedures in rats x-irradiated with intestine shielded. Radiation Res. 4, 1956, 186;
25. J. Maisin, H. Maisin, A. dunjic, P. Maladaque. La radiobiologie comme methode de travail en physiopathologie et en cancerologie experimentale. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 10, 1955, 247.

26. Scherer: Morphologische und fermenthistochemische Studie zur Strahlenwirkung auf den Organismus. Strahlenther. 99 S. 230 u. 242;
27. Scherer: Strahlenther. 95, 195
28. Die Radiobiologie in ihrer Beziehung zur Medizin und den Naturwissenschaften. H. Langendorff. Strahlenforsch. u. Strahlenbehandlung, 37. Tagung der Deutschen Röntgenges. in Mü. S. 48;
29. Nikson J.J. Symposium on Radiobiology. New York 1952.
30. Lindberg O. Ernster L. Chemistry and physiology of Mitochondria and Microsomes, Bd. 3. A 4 der Protoplasmatologia, Hdb. der Protoplasmaforschung, Wien 1954;
31. Zölinger H.U. Amer. J. of Pathology 24, 1948, 569;
32. Zölinger H.U. Experimentia 6, 1950, 14;
33. Brenner-Horlach O.J. Raablaub: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 12, 1954, S. 242;
34. Hermann: Exp. Cell. Res. 1, 1950, 182;
35. Frederic J. Clevremont M. Arch. Biol. 63, 1952, 109;
36. Bierling R.J. Zeitschr. f. Krebsforschung 60, 1954, 31;
37. Hughes A.F.W., Fell H.B.: Quart J. Microskop. Sci. 90, 1949, 37;
38. Lorenz E, Uphoff D. Reid T. R., Shelton E., Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone Marrow injections. Journal of the National Cancer Inst. 12, 1951, 197;
39. Jacobson L.O., Simmons E.L. Marks E.K., Robson M.J.: The role of the spleen in radiation injury. J. Lab. u. Clin. Med. 35, 1950, 746;
40. Jacobson L.O. The role of the spleen in radiation injury. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 70, 1949, 740.

41. Jacobson L.O., Simmons E.L., Marks E.K., Gaston A.O., Robson M.J., Eldredge J.H.; Further studies on recovery from radiation injury. J. Lab. a. Clin. Med. 37, 1951, 683;
42. L.J.Cole, Fishler M.C., Ellis M.E.: Studies on the nature of the Radiation protection factor in mouse spleen. Radiology 64, 1955, 201;
43. Jacobson and others: Effect of spleen Protection on mortality following x irradiation. J. Lab. u. Clin. Med. 34, 1949, 1538;
44. Jacobson and others: Recovery from Radiation injury. Science 113, 1952, 510.
45. Jacobson: Evidence for humoral Factor (or Factors) concerned in recovery from Radiation injury; Review. Cancer Research 12, 1952, 315;
46. Cole S.J., Fishler M.C., Ellis M.E., Bond V.P.: Protection of mice against x irradiation by spleen homogenates administered after Exposure. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80, 1952, 112;
47. Cole D.J., Ellis M.E.: Age, strain and species factors in postirradiation protection by spleen homogenates. Am. J. of Physiol. 173, 1953, 487;
48. Cole L, J. and Ellis M.E. Studies on the chemical nature of the Radiation Protection Factor in Mouse Spleen. 1. Enzymatic Inactivation by Desoxyribonuclease and Trypsin. Rad. Res. 1, 1954, 347;
49. Handler, Sommers: Heterotransplantation Experiments with Human Cancer. Cancer Research 16, 1956, 32.
50. Lorenz and all: Modification of acute irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injection. Radiology 58, 1952, 863;
51. Lorenz E. and all: Prevention of Irradiation induced Lymphoid Tumors in Mice by Spleen Homogenates. J. Nat. Cancer Inst. 14, 1953, S. 291;
52. Kaplan and all: Influence of Bone Marrow Injection on Involution and Neoplasia of Mouse Thymus after Systematic Irradiation. J. Nat. Cancer Inst. 14, 1953, 303;

53. Friedel and all: The greater Significance of the Spleen in the Radiation Sensivity of the Mouse, compared with the Rat. Radiation Res. 1, 1954, 131;
54. Cronkite et all: Studies on Mechanism of protective Action of Glutathion against whole Body Radiation. Mil. Surgeon 109, 1951, 294;
55. Langendorff: Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz 3. Mitt. Der Einfluß des Milzschutzes und von Milz und Leberimplantationen auf die Überlebensrate röntgenbestrahlter Mäuse. Strahlenther. 93, S. 109;
56. Jacobson and all: Proc. Soc. Exper. Med. 75, 1950, 145. The Effect of Irradiation on Antibody Formation.
57. Jacobson and all: J. Lab. and Clin. Med. 39, 1952, 169;
58. Meff R.L., Jacobson L.O.: J. Lab. and Clin. Med. 36, 1950, 40;
59. Mandart M., G. Lambert: J. belge radiol. 35, 1952, 337;
60. Storer J.B. Furchner J.E.: AECU 2098, Sept. 1952;
- 61- Moncorps C. Günther O. Klin. Wschr. 1933, S. 979;
62. Else Knake: Über Transplantation von Milzgewebe. Virchows Archiv Bd. 321, 1953, 508;
63. Kaplan H.S., Paul: Genetic Modification of Response to Spleen shielding in irradiated Mice;
64. Storer J.B. AECU 2095 Aug. 1952;
65. Jacobson and all: The Influence of Spleen an the Haematopoetic Recovery after irradiation Injury, Proc Soc. Exper. Biol. & Med. 75, 1950, 455;
66. B. Rajewsky: Neue Gesichtspunkte zur Deutung des biophysikalischen Mechanismus der Strahlenwirkung im lebenden Gewebe. 37. -Tagung der Deutschen Rtg. Gesellschaft in Mü. S. 156;

67. Simmons and all: The Effect of Age on the Survival of Femal mice with Spleen shielding. Quart Rep. Div. of Biol. and Med. Research Aragone National Laboratory ANL 1951, 4745;
68. Jacobson and all: The Influenze of the Spleen on Haematopoietic Recovery after Irradiation Injury. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 75, 455, 1950;
69. Ebert: Strahlenchemie, Strahlenbiologie, Strahlentherapie. Umschau 55, 709, 1955;
70. Scheppokat: Strahlenwirkung und Strahlenschutz im Tierversuch unter besonderer Berücksichtigung der Milz. Materia Medica Nordmark 2, 1956, 61;
71. Langendorff: Die Bedeutung Sulphydriltragender Verbindungen für einen biolog. Strahlenschutz, Strahlenther. 93, 281;
72. Patt: Quantitative Aspects of the protective Action of Cystein against x irradiation. Proc Soc. Exper. Biol. & Med. 73, 1950, 758;
73. Harvey: Effect of Cystein on the peripheral Blood of the irradiated Rat. Blood 5, 1950, 758;
74. Raventos: Mortality due to x Ray in Spleenectomised Mice. Am. J. of Roentg. 177, 1954, 261;
75. Feo: Radiation Sickness and its Treatment with Dramamin. Radiology 51, 1948, 394;
76. Carter: Effect of Vit. B<sub>12</sub> on the Leukopenia induced by Radiation. Blood, 1953, 753;
77. Blood Retention of intravenously injected colloidal Prodigiosin. Am. J. of Roentg. v. 71, S. 294;
78. H. Wolfers: Medikamentöser Strahlenschutz, Medizinische 34, 1955, 880;
79. Hiemsch: Strahlenther. 84, 255;
80. Ellinger: Arch. Exper. Path. u. Pharm. 136, 1928; 129; 149, 1930 344

81. Lewis: The Bloodvessels in the human skin and their Responses. Schaw and Sons, London 1927;
82. Gaus und Lembke: Röntgen Tiefentherapie. Sonderband 1, der Strahlentherapie. Urban und Schwarzenberg- Wien-Berlin 1912;
83. Caspari: Dtsch. Med. Wschr. 1923, 9;
84. Feldberg: Histamin, seine Bedeutung für die Humoralphysiologie. Springer-Berlin 1930;
85. Selye: J. Clin. Endocrinol. 6, 117, 1946;
86. Ellinger: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 64, 1947, 31;
87. Ellinger: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74, 1950, 616;
88. Edelmann: Feder. Proc. 9, 1950, 36;
89. Cronkite: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 74, 1950, 337;
90. Ellinger: Radiology 51, 1948, 394;
91. Weichert: Strahlentherapie 71, 127;
92. Langendorff, Koch, Sauer: Der Einfluß von Desoxycorticosteron und von NNR Extrakten auf den Ablauf der Tödlichen Rtg. Bestrahlung, Strahlentherapie 93, 1954, 37;
93. Patt. Straube, Smith: Science 110, 1949, 213;
94. Ellinger: Science 104, 1946, 502;
95. Ellinger: Am J. of Roentgenol. 61, 1949, 387;
96. Graham: Endocrinology 46, 1950, 434;
97. Edelmann, Katsch: Am. J. of Physiol. 168, 1952, 626;
98. Holz: Klin. Wschr. 1933, 1613;

99. Smith, Anderson: Spleen Adenosintriphosphatase Activity in irradiated Mice treated with Spleen Homogenate. *Am. J. of Physiol.* 178, 1954, 471;
100. Holden, Cole: Hypothromboplastinemia following total body Irradiation. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 70, 1949, 553;
101. Rosenthal, Benedek Blood Koagulation and Haemorrhage following total body x Irradiation in the Rabbit. *Am. J. of Physiol.* 161, 1950, 505;
102. Sawitzky: Controle of Radiation Haemorrhage with splenic Extracts. *Blood* 10, 1955, 52;
103. Scherer, Stole: Das Verhalten der Zellmitochondrien in der Mäusemilz unter Einwirkung einer Rtg. Totalbestrahlung. *Strahlenther.* 93, 317, 1954;
104. Scherer, Ringleb: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Nukleolarapparat der Zellen. *Strahlenther.* 90, 41, 1953;
105. Scherer, Gebhardt: Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die aktiven Sulphydrilkörper im Tierischen Organismus. *Klin. Wschr.* 32, 1954, 60;
106. Cole, Ellis: Spleen Desoxyribonucleicacid Content as an Index of Recovery in x irradiated Mice treated with Spleen Homogenate. *Cancer Research* 14, 1954, 738;
107. Douglas, Day: Effect of various Doses of total Body x irradiation on total Amount of Desoxyribonuklease in Rat Spleen. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 89, 1955, 616;
108. Baldwin E. Biochemie: Einführung in ihre Dynamik. Verlag Chemie GmbH-Weinheim. 1957;
109. Smith, Anderson, Ashwill: Spleen Adenosine Triphosphatase Activity in irradiated Mice, treated with spleen Homogenate. *Am. J. of Physiol.* 178, 1954, 471;
110. Petersen, Fitch, Du Bois: Biochemical changes in Spleens of Rats after localised x Irradiation. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 88, 1955, 394;

111. Ashwell: The properties of spleen Adenosintriphosphatase and the Effect of x Irradiation. J. Biol. Chem. 201, 1953, 651;
112. Maxwell, Aschwell: Effect of x Irradiation on phosphorus Metabolism in Spleen Mitochondira, Arch. Biochem. Biophys. 43, 1953, 389;
113. Ackermann, Belios, Knouff, Frajola: Cytochemical changes in Lymphonodes and Spleens of Rats after totalbody X-Irradiation. Blood, 9, 795, 1954;
114. Fitsch, Barker, Soules, Wissler: A Study of Antigen localisation and degradation and the histologic Reaction in The Spleen shielded Rats. J. Lab. Clin. Med. 42, 1953, 598;
115. Scheckmeister, Paris, Krausel: Protective Effect on Spleen shielding on Susceptibility of irradiated Mice to Escherichia Coli. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 89, 1955, 228;
116. Ruhenstroth G.: Übersicht der Schriftleitung: Properidin. Dtsch. Med. Wschr. 80, 1955, 1748;
117. Maknert: Strahlenther. 16, 1924, 163;
118. Strahlenther. 85, 175;
119. Graul, Heß: Medikamentöser Strahlenschutz. Experimentelle Untersuchungen zur Frage des chemischen und biologischen Strahlenschutzes. Strahlenforschung und Strahlenbehandlung. Referat auf der 37. Tagung der Dtsch. Röntgenges. in Mü. S. 244;
120. Toolan: The Growth of the human Tumors in Cortisontreated laboratory Animals. Candeir: Research 16, 32, 1956;
121. Haley: Failure of Zymosan to increase Survival in X-Irradiated Mice. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 91, 1956, 438;
122. Cole, Fishler, Bond: Subcellular Fraktionation of Mouse Spleen radiation protection Activity. Proc. Nat. Acad. Sc. 39, 1953, 759;;

123. Krause und Ziegler: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Rtg.St. auf tierisches Gewebe. Fortschritt a.d.Geb. der Rtg.Str. 10, 1906, 126;
124. Ellinger: Lethal Dose Studies with X-Rays, Radiology 44, 1945, 125;
125. Graham: Modification of Resistance to ionising Radiation by humoral agents. Cancer 3, 1950, 709;
126. Stroud: Protection of mice against X-Irradiation by Plasma Proteins. J. Nat. Cancer. Inst. 15, 1955, 1109;
127. Hurch: The lethal Effect of acute X-Irradiation on the Rats as a Funktion of Age. Brit. J. of Radiol. 29, 1956, 169;
128. Stolz, Luther: Über die Regeneration Röntgenbestrahlter Nerven bei Amphibien Larven. Strahlenther. 102, 1957, 73;
129. Jones, Kimeldorf, Castanera, Osborn: Effect of The Bonemarrow Therapy on the volitional Activity of wholebody X-Irradiated Rats. Amer. J. of Physiol. 189, 1957, 73;
130. Maurer, Rapickij: Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung der Milz und Leberhydrolysate Prohepar und Hepatosplen. Mü. Med. Wschr. 98, 1956, 1279;
131. Langendorff: Strahlenschaden und die Arzneimittelwirkung. Fortschr. a.d.Geb. d.Rtg.Str. 86, 157, 616;
132. Meyer und Ritter: Experimentelle Studien zur Feststellung eines biologischen Normalmaßes für Rtg.Strahlenwirkung. Strahlenther. 1, 183, 1912;
133. Barnes and Furth: Studies on the direct Effect of X-Rays in singel and parabiotic Mice. Am. J. of Roentgenol. 49, 1943, 662;
134. Langendorff und Koch: Über Absterbeordnung röntgenbestrahlter Mäuse. Die Unterschiede des Geschlechtes und der Einfluß der Keimdrüsen auf die Strahlenempfindlichkeit. Strahlenther. 94, S. 250;

135. Friedenwald und Siegelmann: Exper. Cell. Res. 4, 1953, 1;
136. Conrad: Rad. Res. 5, 1956, 167;
137. Graul: Medikamentöser Strahlenschutz. Strahlenther. 100, 1956, 142;
138. Becher: Hat Periston N bei Anwendung energiereicher Strahlen eine Schutzwirkung? Strahlenther. 98, 1955;
139. Seelentag, Lupp, Numberger: Blutbildveränderungen der weißen Mäuse bei Körper Ganzbestrahlung und ihre Beeinflußbarkeit durch Strahlenschutzsubstanzen, Strahlenther. 101, 1956, 11;
140. Cronkite: Am. Med. Ass. 139, 1949, 366;
141. Holub: Die Bestrahlungsleukopenie der Ratte und ihre Eignung als Testverfahren. Wien. Med. Wöchr. 101, 1951, 291;
142. Lacassagne, Duplan, Bunhoi: Some new Experiment on Protection against whole Body Irradiation;
143. Langendorff: Über die Beeinflussung der Überlebensrate Rtg. totalbestrahlter Ratten und Mäuse durch Leber- und Milz-Autolysate, Milzhomogenate und Milzimplantate. Strahlenther. 102, 1957, 298;
144. Makinodan: Cirkulating Rat Cells in Lethal irradiated Mice protected with Rat Bonemarrow, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 92, 1956, 174;
145. Brecher, Cronkit: Post irradiation Parabiosis and Survival in Rats, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 77, 1951, 292;
146. Langendorff: Die Strahlenschutzwirkung des Cysteamins bei einer Verabfolgung nach einer Körperteilbestrahlung, Strahlenther. 102, 1957, 51;
147. Langendorff: Die Wirkung der zentral erregenden Pharmaka auf das bestrahlte Tier. Strahlenther. 102, 1957, 58;
148. Langendorff: Statistische Untersuchungen zur Absterbeordnung der Rtg. bestrahlter Ratten und Mäuse. Fortschr. a.d.Geb. der Rtg.Str. 84, 1956, 462;

149. Jacobson: Modification in Radiation Injury in the Rabbit;
150. Allen, Wardell, Clay: Postirradiation Protection of Rabbits by Injection of Spleenic Plasma. Science 123, 1956, 1080;
151. Congdon, Kinley, Sutton: The Effect of Transfusions of Blood showing extreme Leukozytosis on Survival of x irradiated Mice. Rad. Res. 4, 1956, 424;
152. Comsa: Wirkung eines hochgereinigten Thymusextraktes auf röntgenbestrahlte Meerschweinchen. Fortschr. a.d.geb.d.Rtg.Str. 85, 1956, 274;
153. Caster: Changes in the Cardiovascularsystem Following totalbody x-irradiation. Am. J. of Physiol. 188, 1957, 169;
154. Langendorff: Weitere Untersuchungen zur Wirkung zentralerregender und dämpfender Pharmaka auf die Strahlenempfindlichkeit des Tieres. Strahlenther. 104, 1957, 338;
155. Relation of Gonad Hormones to x-irradiation sensivity in Mice Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92, 1956, 408;
156. Markovich: La protection therapeutique des radiolesions. Semaine Hop./Path. Biol./Ann.Rech. Med. 1956, 201;
157. Fitch, Doul, Wissler: Histopathology of irradiated hibernating groundsquarrel. Arch. of Path. 60, 1955, 644;
158. Furchtgott: Behavioral Effects of ionising Radiations; Psychologic Bull 153, 1956, 321;
159. Krcke, Künkel, Schmermund: Über die Beeinflussung der biolog. Strahlenwirkung durch Applikation von Schutzstoffen nach der Bestrahlung;
160. Ebersole: Medical Progress: Radiation Exposure Paterns Aboard the USS Nautilus. New England J. Med. 256, 1957, 67;
161. Holthusen: Das Problem des Strahlenschutzes in ärztlicher Sicht. Strahlenther. 104, 1957, 317;

162. Hazards of Radiation. Medical Research Council Report. Brit. Med. J. 4980, 1956, 1418;
163. Goldfeder, Clarke: Survival Studies on x irradiated Mice medicated with spleen Preparations. Radiation Res. 6, 1957, 318;
164. Ellinger: Pharmacological Studies on irradiated Animals. The Effect of Postirradiation Administration of Vit. K on X-Ray Mortality. Radiation Res. 6, 1957, 355;
165. Quastler, Austin, Miller: Oral Radiation Death. Rad. Res. 5, 1956, S. 338;
166. Genetic Effects of Atomic Radiation. Science 123, 1956, 1164;
167. Latarjet: Photorestauration, Katalase-Restauration und POX-Effekt bei Bakterien und Bacteriophagen. Strahlenther. 101, 1956, 580;
168. Trentin: Mortality and Skin Transplantability in x irradiated Mice receiving, isologous, homologous or heterologous Bonemarrow Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92, 1956, 688;
169. Berenbom, Peters: Nucleic Acid changes in the Rat after total body x irradiation. Radiation Res. 5, 1956, 515;
170. Ivanov: Pathologisch anatomische Veränderungen an der Lunge des Hundes bei allgemeiner Rtg.Bestrahlung. Arch. Path. (Moskwa) 19, 1957, 31;
171. Report of the Committee on Genetic Effects of Atomic Radiation. Am. J. Human Genet. 8, 1956, 207;
172. Park: Modification of x-Ray injury to Hydra lychoris by Post-irradiation Treatment with Magnesium Sulfate and Glutathione. Biol. Bull. 111, 1956, 240;
173. Hajdukovic, Stosic: Reticulocytic Crisis in the newborn Rat after x irradiation. (Boris Kidric Inst. für Nuklear Sci. Belgrad) Nature (London) 179, 1957, 821;

174. Yaoi, Kimura, Kyu: Histologic Studies on Radiation Injury. Report 1. Modification of x Ray injury in Bonemarrow and blood of Mice by purified Vaccine Lymph. Yokohama med. Bull. 6, 1955, 143;
175. Comsa: Influence d'irradiation aux rayons x sur le Glandes endocrines au cobaye. Ann. d'Endocrinol. 17, 1956, 777;
176. Linmann, Bethel, Taskott: The Effect of Radiation on the Plasma erythropoietic stimulating Factor. Blood 12, 123, 1957;
177. Desanka Mancic: The Influence of the released Desoxyribonuclease upon the Desoxyribonucleic acid of Spleen cells of irradiated Rats. Bull. Inst. Nucl. Sci.: Boris Kidric. 7, 1957, 119;
178. Stern: Genetics in the Atomic Age. Eugen. Quart. 3, 1956, 131;
179. Maisin, Dunjic, Maladaque: Des Diverses mecanismes de mort apre irradiations totale et subtotale. J. Belge Radiol. 40, 1957, 75;
180. Urso, Congdom: The Effect of the Amount of isologous Bonemarrow injected in the Recovery of haematopoietic Organs, Survival and body Weight after lethal Erradiation injury in Mice, Blood 12, 1957, 251;
181. Linder: Das Properidin-System und seine Beeinflussung durch ionisierenden Strahlen. Strahlentherapie 103, 1957, 91;
182. Zahutniskij: Spätfolgen der Einwirkung ionisierender Strahlen Med. Radiol. (Moskwa) 2, H. 1, 1957, 22;
183. Bavro: Über die terminale Periode der akuten Strahlenkrankheit Med. Radiol. (Moskwa) 2, H. 2, 1957, 31;
184. Kedrova: Der Einfluß Adrenocorticotropen Hormons auf die Lebensfähigkeit und den Gehalt an Sulfhydrylgruppen in dem löslichen Protein der Leber von mit Röntgenstrahlen bestrahlten weißen Ratten. Med. Radiol. (Moskwa) 2, H. 2, 1957, 31;
185. Russel, Smith, Laroso: Implantation of normal bloodforming Tissue in Radiated genetically anemic hosts. Science 124, 1956, S. 1076;

- 186. Bacq Z., Alexander P.: Grundlagen der Strahlenbiologie, 1958;
- 187. Hervé A.: J. belge Radiol. 1952, 35, 655;
- 188. Edelman A.: Amer. J. Physiol. 1951, 167, 345;
- 189. Cronkin P., Chapman W.H.: Fed. Proc. 1950, 9, 329;
- 190. Ellinger: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 1950, 73, 529;
- 191. Edelman A.: Amer. J. Physiol. 1951, 165, 57;
- 192. Tompson, Mikuta: Argonne Nat. Lab. Quart. Rep. 1953, ANL - 4948, 599;
- 193. Rajewsky, B.: Strahlendosis und Strahlenwirkung, 1956;
- 194. Rajewsky, B.: Grundlagen des Strahlenschutzes, 1957.



## LEBENS LAUF

Am 1.3.1933 wurde ich in Maribor/Jugoslawien, wo mein Vater Rechtsanwalt war, geboren. In den Jahren 1939 - 1943 besuchte ich die Volksschule, die ersten drei Klassen in Maribor, die vierte in Zagreb. 1943 wurde ich in Zagreb in das Humanistische Gymnasium, das ich nach 1945 in Maribor weiter besucht habe, eingeschrieben. Nach der Reifeprüfung 1951 habe ich in Ljubljana 6 Semester Medizin studiert und im Februar 1954 das Physikum bestanden. Im Herbst 1954 ging ich nach Deutschland. In München habe ich in den folgenden Jahren klinische Semester besucht und im Juli 1958 das Staatsexamen bestanden.





